

República de Colombia
Ministerio de Salud y Protección Social
Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos – INVIMA

RESOLUCIÓN No. 2023032967 DE 21 de Julio de 2023
Por la cual se Otorga una Autorización Sanitaria de Uso de Emergencia
-ASUE-

El Director Técnico de la Dirección de Medicamentos y Productos Biológicos del Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos INVIMA delegado mediante Resolución 2012030820 del 19 de octubre de 2012, en ejercicio de las facultades Legales Conferidas en el Decreto 2078 de 2012, Decreto 1651 de 2022 y Ley 1437 de 2011.

EXPEDIENTE: 20221606
25/10/2021

RADICACIÓN: 20211224372

FECHA:

ANTECEDENTES

Que mediante radicado No. 202211224372 del 25 de octubre de 2021, el señor Pedro José Galvis Castillo, actuando en calidad de apoderado de la sociedad PRODUCTOS ROCHE S.A. solicitó ante esta Dirección el otorgamiento de la Autorización Sanitaria de Uso de Emergencia – ASUE, para el producto: ACTEMRA® CONCENTRADO PARA INFUSIÓN 200mg/10mL.

CONSIDERACIONES DEL DESPACHO

Que el Ministerio de Salud y Protección Social, mediante la Resolución 385 del 12 de marzo de 2020, modificada por las Resoluciones 844, 1462 y 2230 de 2020, declaró el estado de emergencia sanitaria por causa del Coronavirus COVID-19 en todo el territorio nacional hasta el 28 de febrero de 2021 y, en consecuencia, viene adoptando medidas con el objeto de prevenir y controlar la propagación de la enfermedad y mitigar sus efectos.

Que, mediante el Decreto 1651 de 2022 se reguló el trámite y otorgamiento de las Autorizaciones Sanitarias de Uso de Emergencia -ASUE, para medicamentos de síntesis química y biológicos, que aún no cuentan con información completa de calidad, eficacia y seguridad para aplicar a la obtención del registro sanitario ante el Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos – INVIMA, pero que la evidencia y soporte técnico permiten respaldar la emisión de dicha autorización temporal y condicionada, siempre y cuando los datos e información aportada permitan concluir el cumplimiento de condiciones de calidad, eficacia y seguridad y que el balance beneficio-riesgo es favorable.

Frente a los documentos allegados por el interesado, este Despacho se permite hacer las siguientes consideraciones:

Que una vez revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora en el Acta No. 01 del 2022 sexta parte numeral 3.4.2.1, emitió el siguiente concepto:

Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora encuentra que el interesado solicita aprobación de la indicación “tratamiento de la enfermedad por coronavirus 2019 (Covid-19) en pacientes adultos hospitalizados que estén recibiendo corticosteroides sistémicos y necesiten oxigenoterapia o ventilación mecánica”, para el principio activo Tocilizumab. Como soporte clínico presenta los estudios MARIPOSA, RECOVERY, COVACTA, EMPACTA, REMDACTA, cuyos resultados sugieren que, en pacientes con Covid-19 severo confirmado, la administración de una dosis de tocilizumab se asocia con una disminución de mortalidad a los 21 y 28 días, así como en otras variables incluida la necesidad de ventilación mecánica, beneficio para el cual no se encontró significación estadística en estudios individuales; sin embargo, diversos

Página 1 de 30

República de Colombia
Ministerio de Salud y Protección Social
Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos – INVIMA

RESOLUCIÓN No. 2023032967 DE 21 de Julio de 2023
Por la cual se Otorga una Autorización Sanitaria de Uso de Emergencia
-ASUE-

El Director Técnico de la Dirección de Medicamentos y Productos Biológicos del Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos INVIMA delegado mediante Resolución 2012030820 del 19 de octubre de 2012, en ejercicio de las facultades Legales Conferidas en el Decreto 2078 de 2012, Decreto 1651 de 2022 y Ley 1437 de 2011.

análisis agrupados de los datos coinciden en sugerir que el beneficio es altamente probable. El beneficio es más notorio en pacientes que han recibido o están recibiendo corticoides como parte del tratamiento y en quienes está iniciando un síndrome de liberación de citoquinas. Por lo anterior la Sala recomienda aprobar la solicitud con la siguiente indicación: “tratamiento de la enfermedad por coronavirus 2019 (Covid-19) severo confirmado en pacientes adultos hospitalizados que estén recibiendo corticosteroides sistémicos, necesiten oxigenoterapia o ventilación mecánica, no presenten infección bacteriana o viral diferente a Covid-19 y estén desarrollando un síndrome de liberación de citoquinas y cuyo diagnóstico incluya proteína C reactiva mayor a 75mg/L”.

Adicionalmente, la Sala recomienda aprobar las modificaciones de precauciones y advertencias, reacciones adversas, interacciones y dosificación con la siguiente información

(...)

Finalmente, la Sala recomienda al interesado allegar y ajustar el inserto y la información para prescribir al presente concepto.

Que una vez revisado el concepto previamente indicado, el Grupo de Apoyo de las Salas Especializadas de la Comisión Revisora solicita aclaración, por cuanto la solicitud fue evaluada como una modificación de indicaciones frente al producto Actemra que ya cuenta con registro sanitario como Biológico y no de manera integral como ASUE conforme al trámite requerido.

Que, de acuerdo a lo anterior, la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora mediante Acta No. 7 de 2023, numeral 3.8.1, emitió el siguiente concepto:

“(…) Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora aclara que tramite con radicado 20211224372 corresponde a una ASUE y no a una modificación de indicaciones en el registro sanitario como aparece conceptualizado en el Acta No. 01 de 2022 SEMNNIMB Sexta parte, numeral 3.4.2.1., para la indicación: “tratamiento de la enfermedad por coronavirus 2019 (Covid-19) severo confirmado en pacientes adultos hospitalizados que estén recibiendo corticosteroides sistémicos, necesiten oxigenoterapia o ventilación mecánica, no presenten infección bacteriana o viral diferente a Covid-19 y estén desarrollando un síndrome de liberación de citoquinas y cuyo diagnóstico incluya proteína C reactiva mayor a 75mg/L”.

Que a la fecha los fabricantes solicitados para manufacturar la sustancia activa y el producto terminado cuentan con certificados de Buenas Prácticas de Manufactura vigentes para la realización de las actividades descritas y corresponden a los mismos aprobados para el Registro Sanitario del producto ACTEMRA® CONCENTRADO PARA INFUSION 200 mg/10mL (Expediente 20002627, Registro Sanitario No. INVIMA 2021MBT 0009790-R1).

Que verificada la información incluida en el Inserto e Información para Prescribir- IPP, allegados mediante Radicado No. 20211224372 del 25/10/2021 se evidencia que la misma no se encuentra ajustada al concepto en Acta No. 01 del 2022 sexta parte numeral 3.4.2.1 de la

República de Colombia
Ministerio de Salud y Protección Social
Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos – INVIMA

RESOLUCIÓN No. 2023032967 DE 21 de Julio de 2023
Por la cual se Otorga una Autorización Sanitaria de Uso de Emergencia
-ASUE-

El Director Técnico de la Dirección de Medicamentos y Productos Biológicos del Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos INVIMA delegado mediante Resolución 2012030820 del 19 de octubre de 2012, en ejercicio de las facultades Legales Conferidas en el Decreto 2078 de 2012, Decreto 1651 de 2022 y Ley 1437 de 2011.

SEMNNIMB. Por tanto, el interesado debe realizar la modificación correspondiente en el menor tiempo posible, asegurando así el uso y suministro adecuado del producto con toda la información actualizada y aprobada.

Que el interesado declara que los artes del material de envase y empaque del producto corresponden a los mismos que actualmente se encuentran aprobados para el Registro Sanitario del producto ACTEMRA® CONCENTRADO PARA INFUSION 200 mg/10mL (Expediente 20002627, Registro Sanitario No. INVIMA 2021MBT 0009790-R1), los cuales se encuentran aprobados mediante Resolución No. 2021038194 de 6 de Septiembre de 2021 (radicado 20191015921 del 30/01/2019, respuesta a auto) para todas las presentaciones solicitadas. Dichos artes deben incluir el número ASUE aprobado en el presente proveído y teniendo en cuenta que refieren un inserto, este último debe ajustarse de acuerdo a lo indicado en la anterior consideración, o su referencia en los artes de empaque debe retirarse.

Que una vez revisada la información allegada en el radicado 20211224372, se aprueba la versión 6.0 del PGR para el producto ACTEMRA® CONCENTRADO PARA INFUSION 200 mg/10mL

Que en mérito de lo expuesto, la Dirección de Medicamentos y Productos Biológicos,

RESUELVE

ARTÍCULO PRIMERO: OTORGAR LA AUTORIZACIÓN SANITARIA DE USO DE EMERGENCIA – ASUE, por un término de un (1) año para:

PRODUCTO:

ACTEMRA® CONCENTRADO PARA INFUSIÓN 200mg/10mL

NÚMERO DE AUTORIZACIÓN SANITARIA DE USO DE EMERGENCIA – ASUE: ASUE2023-000010

TITULAR:

F. HOFFMANN - LA ROCHE Ltd. Con domicilio en Grenzacherstrasse 124 / CH-4070, Basilea, Suiza

FABRICANTE DEL PRINCIPIO ACTIVO:

1. CHUGAI PHARMA MANUFACTURING Co. Ltd con domicilio en 16-3 Kiyohara Kogyodanchi Utsunomiya, Tochigi – Japón

2. GENENTECH Inc. con domicilio en 1 Antibody Way, Oceanside, California 92056, Estados Unidos

FABRICANTE DEL PRODUCTO TERMINADO:

República de Colombia
Ministerio de Salud y Protección Social
Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos – INVIMA

RESOLUCIÓN No. 2023032967 DE 21 de Julio de 2023
Por la cual se Otorga una Autorización Sanitaria de Uso de Emergencia
-ASUE-

El Director Técnico de la Dirección de Medicamentos y Productos Biológicos del Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos INVIMA delegado mediante Resolución 2012030820 del 19 de octubre de 2012, en ejercicio de las facultades Legales Conferidas en el Decreto 2078 de 2012, Decreto 1651 de 2022 y Ley 1437 de 2011.

CHUGAI PHARMA MANUFACTURING Co. Ltd con domicilio en 16-3 Kiyohara Kogyodanchi Utsunomiya, Tochigi – Japón

IMPORTADOR:

PRODUCTOS ROCHE S.A. con domicilio en Carrera 44 No. 20-21 Bogotá, Colombia

ACONDICIONADORES

1. F. HOFFMANN-LA ROCHE Ltd S&V con domicilio en Wurmisweg 4303 Kaiseraugst, Switzerland
2. CODIPACKING Ltda con domicilio en Carrera 44 No. 20-21, Bogotá, Colombia

COMPOSICIÓN:

Cada vial contiene Tocilizumab 200mg

FORMA FARMACÉUTICA:

Concentrado para infusión

PRESENTACIÓN COMERCIAL:

Caja por 1 vial de vidrio incoloro neutro tipo I, con tapón de goma y capsula de aluminio con disco de plástico flip-off
Caja por 4 viales de vidrio incoloro neutro tipo I, con tapón de goma y capsula de aluminio con disco de plástico flipoff.

INDICACIONES:

Tratamiento de la enfermedad por coronavirus 2019 (Covid-19) severo confirmado en pacientes adultos hospitalizados que estén recibiendo corticosteroides sistémicos, necesiten oxigenoterapia o ventilación mecánica, no presenten infección bacteriana o viral diferente a Covid-19 y estén desarrollando un síndrome de liberación de citoquinas y cuyo diagnóstico incluya proteína C reactiva mayor a 75mg/L

CONTRAINDICACIONES:

Hipersensibilidad al tocilizumab o a cualquiera de los excipientes. Infecciones graves y activas.

PRECAUCIONES Y ADVERTENCIAS:

Infecciones

En pacientes tratados con inmunodepresores, incluido el tocilizumab, se han descrito infecciones graves, y a veces mortales. No debe iniciarse el tratamiento con tocilizumab en

Página 4 de 30

República de Colombia
Ministerio de Salud y Protección Social
Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos – INVIMA

RESOLUCIÓN No. 2023032967 DE 21 de Julio de 2023
Por la cual se Otorga una Autorización Sanitaria de Uso de Emergencia
-ASUE-

El Director Técnico de la Dirección de Medicamentos y Productos Biológicos del Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos INVIMA delegado mediante Resolución 2012030820 del 19 de octubre de 2012, en ejercicio de las facultades Legales Conferidas en el Decreto 2078 de 2012, Decreto 1651 de 2022 y Ley 1437 de 2011.

pacientes con infecciones activas. Si un paciente contrae una infección grave, se suspenderá la administración de tocilizumab hasta que la infección esté controlada. Los profesionales sanitarios deben ser prudentes cuando consideren el uso de tocilizumab en pacientes con antecedentes de infecciones recidivantes o con enfermedades subyacentes (como diverticulitis o diabetes) que puedan predisponerlos a padecer infecciones.

En los pacientes con covid-19, no se debe administrar el tocilizumab si los pacientes tienen otra infección activa grave concurrente.

Se recomienda vigilar a los pacientes que estén recibiendo tratamientos biológicos contra la AR, la AIJp o la AIJ de grado moderado o grave para detectar infecciones graves, ya que puede haber una atenuación de los signos y síntomas de inflamación aguda asociada a la supresión de los reactantes de fase aguda. Se indicará a los pacientes y a los padres o tutores de los menores con AIJp o AIJs que debe consultar de inmediato a un profesional sanitario si apareciera algún síntoma indicativo de infección, para que se estudie el caso sin demora y se instaure el tratamiento adecuado.

Complicaciones de la diverticulitis

Se han notificado episodios de perforación diverticular como complicación de una diverticulitis en pacientes con AR. El tocilizumab se usará con cautela en pacientes con antecedentes de úlcera intestinal o diverticulitis. Se evaluará cuanto antes a los pacientes con síntomas que puedan indicar una diverticulitis complicada, como el dolor abdominal, a fin de identificar precozmente una perforación gastrointestinal.

Tuberculosis

Tal como se recomienda cuando se administran otros tratamientos biológicos en la AR, la AIJp o la AIJs, antes de iniciar el tratamiento con tocilizumab se someterá a los pacientes a pruebas de detección de una posible infección tuberculosa latente. Los pacientes con tuberculosis latente deben recibir tratamiento antimicobacteriano convencional antes de comenzar la administración de tocilizumab.

Vacunaciones

Las vacunas elaboradas con microorganismos vivos o atenuados no deben administrarse concomitantemente con el tocilizumab, dado que no se ha demostrado su seguridad clínica.

No se dispone de datos sobre la transmisión secundaria de infecciones de personas que reciben vacunas de microorganismos vivos a los pacientes tratados con tocilizumab.

En un estudio aleatorizado y sin enmascaramiento (abierto), pacientes adultos que padecían AR y fueron tratados con tocilizumab y MTX presentaron una respuesta eficaz tanto a la vacuna antineumocócica icositrivalente de polisacáridos como a la vacuna antitetánica, que fue comparable a la observada en pacientes tratados sólo con MTX

Se recomienda que todos los pacientes, y particularmente los pacientes con AIJp o AIJs, antes de iniciar el tratamiento con tocilizumab se pongan al día en cuanto a la vacunación, siempre que sea posible, siguiendo las normas de vacunación actuales. El intervalo entre la inmunización con vacunas elaboradas con microorganismos vivos y el inicio del tratamiento con tocilizumab debe seguir las normas de vacunación actuales referentes a los inmunosupresores.

Página 5 de 30

República de Colombia
Ministerio de Salud y Protección Social
Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos – INVIMA

RESOLUCIÓN No. 2023032967 DE 21 de Julio de 2023
Por la cual se Otorga una Autorización Sanitaria de Uso de Emergencia
-ASUE-

El Director Técnico de la Dirección de Medicamentos y Productos Biológicos del Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos INVIMA delegado mediante Resolución 2012030820 del 19 de octubre de 2012, en ejercicio de las facultades Legales Conferidas en el Decreto 2078 de 2012, Decreto 1651 de 2022 y Ley 1437 de 2011.

Reacciones de hipersensibilidad

Se han notificado reacciones de hipersensibilidad graves, incluida la anafilaxia, en asociación con el tocilizumab. Tras la comercialización se han descrito episodios de hipersensibilidad y anafilaxia graves en pacientes que habían recibido diversas dosis de tocilizumab, con o sin tratamientos concomitantes de la artritis, premedicación, o alguna reacción de hipersensibilidad previa. En la experiencia poscomercialización, se han referido casos con desenlace mortal con el tocilizumab i.v. En algún caso, estos eventos se han producido ya con la primera infusión de tocilizumab. Se debe disponer del tratamiento apropiado para utilizarlo de inmediato si se produjera una reacción anafiláctica durante la infusión de tocilizumab. En caso de reacción anafiláctica o de otras reacciones de hipersensibilidad graves, se detendrá inmediatamente la administración de tocilizumab y se suspenderá su uso definitivamente.

Hepatopatía activa e insuficiencia hepática

El tratamiento con tocilizumab, en particular si se administra concomitantemente con MTX, puede asociarse a un aumento de las transaminasas hepáticas; por ello, se actuará con cautela si se plantea administrarlo a pacientes con hepatopatía activa o insuficiencia hepática.

Los pacientes hospitalizados con covid-19 pueden tener concentraciones elevadas de ALT o AST. Se considera que la insuficiencia multiorgánica con afectación del hígado es una complicación de la covid-19 grave. Al tomar la decisión de administrar el tocilizumab se deben sopesar los posibles beneficios y los riesgos del tratamiento agudo con tocilizumab. En los pacientes con covid 19 con concentraciones elevadas de ALT o AST más de 10 veces por encima del LSN, no se recomienda administrar tratamiento con tocilizumab.

En los pacientes con covid-19, se debe hacer el seguimiento de las concentraciones de ALT y AST conforme a las prácticas clínicas habituales actuales.

Reactivación vírica

Se han descrito casos de reactivación vírica (por ejemplo: virus de la hepatitis B) con la administración de tratamientos biológicos para la AR. En estudios clínicos del tocilizumab se excluyó a los pacientes con un resultado positivo en las pruebas de detección de la hepatitis.

Trastornos desmielinizantes

Los médicos deben estar atentos a posibles síntomas de trastornos desmielinizantes del sistema nervioso central de nueva aparición. Actualmente no se conoce el potencial de desmielinización del sistema nervioso central del tocilizumab.

Artritis idiopática juvenil sistémica

Síndrome de activación de los macrófagos

El síndrome de activación de los macrófagos es un trastorno grave, potencialmente mortal, que puede surgir en pacientes con AIJs. En ensayos clínicos, no se ha estudiado el tocilizumab en pacientes durante un episodio activo de síndrome de activación de los macrófagos.

Abuso y dependencia de fármacos

República de Colombia
Ministerio de Salud y Protección Social
Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos – INVIMA

RESOLUCIÓN No. 2023032967 DE 21 de Julio de 2023
Por la cual se Otorga una Autorización Sanitaria de Uso de Emergencia
-ASUE-

El Director Técnico de la Dirección de Medicamentos y Productos Biológicos del Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos INVIMA delegado mediante Resolución 2012030820 del 19 de octubre de 2012, en ejercicio de las facultades Legales Conferidas en el Decreto 2078 de 2012, Decreto 1651 de 2022 y Ley 1437 de 2011.

No se han realizado estudios sobre la capacidad del tocilizumab de causar dependencia. Ahora bien, los datos disponibles no indican que el tratamiento con tocilizumab provoque dependencia.

Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

No se han realizado estudios de los efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas.

No obstante, los datos disponibles no indican que el tratamiento con tocilizumab afecte a dicha capacidad.

Pruebas de laboratorio

Artritis reumatoide, AIJp y AIJs

Neutropenia

El tratamiento con tocilizumab se ha asociado a un aumento de la incidencia de neutropenia. La neutropenia relacionada con el tratamiento no se asoció a infecciones graves en los estudios clínicos.

Se procederá con cautela cuando se plantee comenzar el tratamiento con tocilizumab en pacientes con cifras de neutrófilos bajas, por ejemplo, con una $CAN < 2 \times 10^9/L$. No se recomienda el tratamiento en pacientes con una $CAN < 0,5 \times 10^9 /L$.

En la AR, la cifra de neutrófilos debe controlarse 4-8 semanas después de comenzar el tratamiento y posteriormente según las prácticas clínicas correctas. Consúltense las modificaciones posológicas recomendadas según los resultados de la CAN en 2.2 Posología y forma de administración.

En la AIJp y la AIJs, la cifra de neutrófilos debe controlarse en el momento de la segunda administración y posteriormente conforme a las prácticas clínicas correctas.

En los pacientes con covid-19 con una $CAN < 1 \times 10^9/l$, no se recomienda administrar el tratamiento.

En los pacientes con covid-19, se debe hacer el seguimiento de la cifra de neutrófilos conforme a las prácticas clínicas habituales actuales.

Trombocitopenia

El tratamiento con tocilizumab se ha asociado a una reducción del número de plaquetas. La disminución de la cifra de plaquetas relacionada con el tratamiento no se asoció a eventos hemorrágicos graves en los ensayos clínicos.

Se procederá con cautela cuando se plantee iniciar el tratamiento con tocilizumab en pacientes, incluidos los pacientes con covid-19, con una cifra de plaquetas $< 100 \times 10^3 / \mu l$. No se recomienda el tratamiento en pacientes con una cifra de plaquetas $< 50 \times 10^3 / \mu l$.

En la AR, la cifra de plaquetas debe controlarse 4-8 semanas después de comenzar el tratamiento y posteriormente según las prácticas clínicas correctas.

República de Colombia
Ministerio de Salud y Protección Social
Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos – INVIMA

RESOLUCIÓN No. 2023032967 DE 21 de Julio de 2023
Por la cual se Otorga una Autorización Sanitaria de Uso de Emergencia
-ASUE-

El Director Técnico de la Dirección de Medicamentos y Productos Biológicos del Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos INVIMA delegado mediante Resolución 2012030820 del 19 de octubre de 2012, en ejercicio de las facultades Legales Conferidas en el Decreto 2078 de 2012, Decreto 1651 de 2022 y Ley 1437 de 2011.

En la AIJp y la AIJs, la cifra de plaquetas debe controlarse en el momento de la segunda administración y posteriormente conforme a las prácticas clínicas correctas.

En los pacientes con covid-19, se debe hacer el seguimiento de la cifra de plaquetas conforme a las prácticas clínicas habituales actuales.

Elevación de las transaminasas hepáticas

En los ensayos clínicos se han observado elevaciones leves y moderadas de las aminotransferasas hepáticas durante el tratamiento con tocilizumab, sin que el cuadro evolucionara hacia una lesión hepática. Se observó un aumento de la frecuencia de estas elevaciones cuando se usaron fármacos potencialmente hepatotóxicos (por ejemplo: MTX) en combinación con el tocilizumab.

Se procederá con cautela cuando se plantee iniciar el tratamiento con tocilizumab en pacientes con elevación de la ALT o la AST más de 1,5 veces por encima del límite superior de la normalidad (LSN). No se recomienda el tratamiento en los pacientes con valores de ALT o AST más de 5 veces por encima del LSN.

En la AR, se debe controlar la concentración de ALT y AST 4-8 semanas después de comenzar el tratamiento y posteriormente conforme a las prácticas clínicas correctas. Consúltense las modificaciones posológicas recomendadas según las concentraciones de las aminotransferasas en 2.2 Posología y forma de administración.

En la AIJp y la AIJs, la concentración de ALT y AST debe controlarse en el momento de la segunda administración y posteriormente conforme a las prácticas clínicas correctas.

Parámetros lipídicos

Se han observado elevaciones de parámetros lipídicos como el colesterol total, los triglicéridos o el colesterol transportado por lipoproteínas de baja densidad (LDL)

En la AR, la AIJp y la AIJs, la evaluación de los parámetros lipídicos se llevará a cabo 4-8 semanas después de iniciar el tratamiento con tocilizumab. En caso de hiperlipidemia, se tratará a los pacientes conforme a las pautas clínicas locales.

REACCIONES ADVERSAS:

Ensayos clínicos

Artritis reumatoide

Pacientes tratados con tocilizumab i.v.:

La seguridad del tocilizumab se ha estudiado en 5 estudios de fase III comparativos y con doble enmascaramiento (doble ciego) y en sus periodos de extensión.

La población global de control comprendía a todos los pacientes de las fases de doble enmascaramiento de cada estudio fundamental desde la aleatorización hasta el primer cambio

Página 8 de 30

República de Colombia
Ministerio de Salud y Protección Social
Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos – INVIMA

RESOLUCIÓN No. 2023032967 DE 21 de Julio de 2023
Por la cual se Otorga una Autorización Sanitaria de Uso de Emergencia
-ASUE-

El Director Técnico de la Dirección de Medicamentos y Productos Biológicos del Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos INVIMA delegado mediante Resolución 2012030820 del 19 de octubre de 2012, en ejercicio de las facultades Legales Conferidas en el Decreto 2078 de 2012, Decreto 1651 de 2022 y Ley 1437 de 2011.

del régimen de tratamiento o hasta alcanzar los 2 años. El periodo comparativo fue de 6 meses en 4 estudios y de hasta 2 años en 1 estudio. En los estudios comparativos con doble enmascaramiento, 774 pacientes recibieron 4 mg/kg de tocilizumab + MTX, 1.870 recibieron 8 mg/kg de tocilizumab + MTX/otro FAME, y 288 recibieron 8 mg/kg de tocilizumab en monoterapia.

La población global de exposición comprendía a todos los pacientes que recibieron al menos una dosis de tocilizumab en el periodo comparativo con doble enmascaramiento o en la fase de extensión sin enmascaramiento de los estudios. De los 4.009 pacientes de esta población, 3.577 recibieron tratamiento durante un mínimo de 6 meses; 3.296, durante al menos 1 año; 2.806, durante un mínimo de 2 años, y 1.222, durante 3 años.

Las reacciones adversas (RA) se enumeran según la importancia clínica para el paciente. Las RA se definen, según la frecuencia, del siguiente modo: muy frecuente ($\geq 1/10$), frecuente ($\geq 1/100$ a $<1/10$) y poco frecuente ($\geq 1/1.000$ a $<1/100$).

Tabla 1: Resumen de las RA en pacientes con artritis reumatoide que recibieron tocilizumab en monoterapia o en combinación con metotrexato u otro FAME en la población global de control.

Clase de órganos y sistemas	Muy frecuente	Frecuente	Poco frecuente
Infecciones e infestaciones	Infección de las vías respiratorias altas	Celulitis, herpes simple bucal, herpes zóster	Diverticulitis
Trastornos gastrointestinales		Dolor abdominal, úlcera bucal, gastritis	Estomatitis, úlcera gástrica
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo		Exantema, prurito, urticaria	
Trastornos del sistema nervioso		Cefalea, mareos	
Exploraciones		Elevación de las Transaminasas	Aumento de la bilirrubina total

República de Colombia
Ministerio de Salud y Protección Social
Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos – INVIMA

RESOLUCIÓN No. 2023032967 DE 21 de Julio de 2023
Por la cual se Otorga una Autorización Sanitaria de Uso de Emergencia
-ASUE-

El Director Técnico de la Dirección de Medicamentos y Productos Biológicos del Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos INVIMA delegado mediante Resolución 2012030820 del 19 de octubre de 2012, en ejercicio de las facultades Legales Conferidas en el Decreto 2078 de 2012, Decreto 1651 de 2022 y Ley 1437 de 2011.

complementarias		hepáticas, aumento de peso	
Trastornos vasculares		Hipertensión arterial	
Trastornos de la sangre y del sistema linfático		Leucocitopenia, neutropenia	
Trastornos del metabolismo y de la nutrición		Hipercolesterolemia	Hipertrigliceridemia
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de la administración		Edema periférico, reacciones de hipersensibilidad, reacción en el lugar de la inyección	
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos		Tos, disnea	
Trastornos oculares		Conjuntivitis	
Trastornos renales			Nefrolitiasis
Trastornos endocrinos			Hipotiroidismo

Artritis reumatoide

Pacientes tratados con tocilizumab i.v.

La seguridad del tocilizumab se ha estudiado en 5 estudios de fase III comparativos y con doble enmascaramiento (doble ciego) y en sus periodos de prolongación.

La población global de referencia comprendía a todos los pacientes de las fases de doble enmascaramiento de cada estudio fundamental desde la aleatorización hasta el primer cambio del esquema de tratamiento o hasta alcanzar los 2 años. El periodo comparativo fue de 6 meses en 4 estudios y de hasta 2 años en 1 estudio. En los estudios comparativos con doble enmascaramiento, 774 pacientes recibieron 4 mg/kg de tocilizumab + MTX, 1870 recibieron 8 mg/kg de tocilizumab + MTX/otro FAME, y 288 recibieron 8 mg/kg de tocilizumab en monoterapia.

La población global de exposición comprendía a todos los pacientes que recibieron al menos una dosis de tocilizumab en el periodo comparativo con doble enmascaramiento o en la fase de prolongación sin enmascaramiento de los estudios. De los 4009 pacientes de esta población, 3577 recibieron tratamiento durante un mínimo de 6 meses; 3296, durante al menos 1 año; 2806, durante un mínimo de 2 años, y 1222, durante 3 años.

Infecciones

República de Colombia
Ministerio de Salud y Protección Social
Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos – INVIMA

RESOLUCIÓN No. 2023032967 DE 21 de Julio de 2023
Por la cual se Otorga una Autorización Sanitaria de Uso de Emergencia
-ASUE-

El Director Técnico de la Dirección de Medicamentos y Productos Biológicos del Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos INVIMA delegado mediante Resolución 2012030820 del 19 de octubre de 2012, en ejercicio de las facultades Legales Conferidas en el Decreto 2078 de 2012, Decreto 1651 de 2022 y Ley 1437 de 2011.

En los ensayos clínicos comparativos de 6 meses de duración, la tasa de todas las infecciones notificadas con el tratamiento con 8 mg/kg de tocilizumab + FAME fue de 127 episodios por 100 años-paciente, frente a 112 episodios por 100 años-paciente en el grupo de placebo + FAME. En la población global de exposición, la tasa general de infección con el tocilizumab fue de 108 episodios por 100 años de exposición-paciente.

En los ensayos clínicos comparativos de 6 meses de duración, la tasa de infecciones graves (bacterianas, víricas y fúngicas) con 8 mg/kg de tocilizumab + FAME fue de 5,3 episodios por 100 años de exposición-paciente, en comparación con 3,9 episodios por 100 años de exposición-paciente en el grupo de placebo + FAME.

En el estudio de la monoterapia, la tasa de infecciones graves fue de 3,6 episodios por 100 años de exposición-paciente en el grupo del tocilizumab y de 1,5 episodios por 100 años de exposición-paciente en el grupo del MTX.

En la población global de exposición, la tasa general de infecciones graves fue de 4,7 episodios por 100 años-paciente. Las infecciones graves notificadas -algunas con desenlace mortal- fueron las siguientes: neumonía, celulitis, herpes zóster, gastroenteritis, diverticulitis, septicemia y artritis bacteriana. También se han descrito casos de infecciones oportunistas.

Perforación gastrointestinal

En los ensayos clínicos comparativos de 6 meses de duración, la tasa general de perforación gastrointestinal con el tocilizumab fue de 0,26 episodios por 100 añospaciente. En la población global de exposición, la tasa general de perforaciones gastrointestinales fue de 0,28 episodios por 100 años-paciente. Los informes de perforaciones gastrointestinales con el tocilizumab las describieron principalmente como complicaciones de una diverticulitis como peritonitis purulenta generalizada, perforación gastrointestinal baja, fístula y absceso.

Reacciones a la infusión

En los ensayos clínicos comparativos de 6 meses de duración, se registraron eventos adversos asociados a la infusión (determinados eventos que tuvieron lugar durante la infusión o en las 24 horas posteriores a la misma) en el 6,9% de los pacientes tratados con 8 mg/kg de tocilizumab + FAME y en el 5,1% de los que recibieron placebo + FAME.

Los eventos notificados durante la infusión fueron fundamentalmente episodios de hipertensión arterial; los notificados en las 24 horas siguientes a la infusión consistieron en cefalea y reacciones cutáneas (exantema, urticaria). Estos eventos no limitaron el tratamiento.

La tasa de anafilaxia (observada en un total de 6/3.778 pacientes) fue varias veces mayor en el grupo de 4 mg/kg que en el grupo de 8 mg/kg. En 13 de los 3.778 pacientes (0,3%) tratados con tocilizumab en los ensayos clínicos comparativos y sin enmascaramiento, se notificaron reacciones de hipersensibilidad clínicamente importantes asociadas al tocilizumab que hicieron preciso suspender el tratamiento. Estas reacciones se observaron generalmente durante la segunda a la quinta infusión de tocilizumab.

República de Colombia
Ministerio de Salud y Protección Social
Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos – INVIMA

RESOLUCIÓN No. 2023032967 DE 21 de Julio de 2023
Por la cual se Otorga una Autorización Sanitaria de Uso de Emergencia
-ASUE-

El Director Técnico de la Dirección de Medicamentos y Productos Biológicos del Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos INVIMA delegado mediante Resolución 2012030820 del 19 de octubre de 2012, en ejercicio de las facultades Legales Conferidas en el Decreto 2078 de 2012, Decreto 1651 de 2022 y Ley 1437 de 2011.

Inmunogenicidad

En los ensayos clínicos comparativos de 6 meses de duración se determinó la presencia de anticuerpos anti-tocilizumab en 2.876 pacientes. Se detectaron anticuerpos en 46 de ellos (1,6%), 5 de los cuales sufrieron una reacción de hipersensibilidad médicamente importante que implicó la retirada. Treinta pacientes (1,1%) desarrollaron anticuerpos neutralizantes.

Monoterapia: tocilizumab en comparación con adalimumab

En un estudio de 24 semanas con doble enmascaramiento y grupos paralelos (monoterapia con tocilizumab en dosis de 8 mg/Kg por vía i.v. cada 4 semanas [n = 162] en comparación con adalimumab en dosis de 40 mg por vía s.c. cada 2 semanas [n=162]), el perfil general de eventos adversos fue similar con el tocilizumab y con el adalimumab. La proporción de pacientes con eventos adversos graves estaba equilibrada en ambos grupos de tratamiento (11,7% con tocilizumab y 9,9% con adalimumab); los más frecuentes fueron las infecciones (3,1% en cada grupo).

Ambos tratamientos del estudio indujeron el mismo tipo de cambios en las variables analíticas de valoración de la seguridad (disminución de la cifra de neutrófilos y plaquetas, aumento de la concentración de ALT, AST y lípidos), si bien la magnitud del cambio y la frecuencia de anomalías notables fue mayor con el tocilizumab que con el adalimumab. Cuatro (2,5%) pacientes del grupo del tocilizumab y 2 (1,2%) del grupo del adalimumab presentaron una disminución de la cifra de neutrófilos de grado 3 o 4 según los CTC (criterios terminológicos comunes referentes a los eventos adversos). Once (6,8%) pacientes del grupo del tocilizumab y 5 (3,1%) del grupo del adalimumab presentaron un aumento de la concentración de ALT de grado ≥ 2 según los CTC. La media del aumento de la concentración de colesterol LDL respecto al inicio del estudio fue de 0,64 mmol/L (25 mg/dL) en el grupo del tocilizumab y de 0,19 mmol/L (7 mg/dL) en el grupo del adalimumab.

La seguridad observada en el grupo del tocilizumab estaba en consonancia con el conocido perfil de seguridad del tocilizumab, y no se observaron reacciones adversas nuevas o imprevistas.

Pacientes tratados con tocilizumab s.c.:

La seguridad del tocilizumab s.c. en la AR se investigó en el estudio SC-I, en el que se compararon la eficacia y la seguridad del tocilizumab s.c. en dosis semanales de 162 mg con el tocilizumab i.v. en dosis de 8 mg/kg en 1.262 sujetos con AR del adulto. Todos los pacientes del estudio recibieron FAME no biológicos como tratamiento de fondo. La seguridad y la inmunogenicidad del tocilizumab administrado por vía s.c. concordaba con el conocido perfil de seguridad del tocilizumab i.v.; no se observaron reacciones adversas nuevas o imprevistas. La frecuencia de reacciones en el lugar de la inyección fue mayor en los grupos de administración s.c. que con las inyecciones s.c. de placebo en los grupos de administración i.v.

Reacciones en el lugar de la inyección

Durante el periodo comparativo de 6 meses del estudio SC-I, la frecuencia de reacciones en el lugar de la inyección fue del 10,1% (64/631) y del 2,4% (15/631) con las inyecciones semanales

Página 12 de 30

República de Colombia
Ministerio de Salud y Protección Social
Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos – INVIMA

RESOLUCIÓN No. 2023032967 DE 21 de Julio de 2023
Por la cual se Otorga una Autorización Sanitaria de Uso de Emergencia
-ASUE-

El Director Técnico de la Dirección de Medicamentos y Productos Biológicos del Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos INVIMA delegado mediante Resolución 2012030820 del 19 de octubre de 2012, en ejercicio de las facultades Legales Conferidas en el Decreto 2078 de 2012, Decreto 1651 de 2022 y Ley 1437 de 2011.

de tocilizumab s.c. y de placebo s.c. (grupo de tocilizumab i.v.), respectivamente. La intensidad de estas reacciones en el lugar de la inyección (eritema, prurito, dolor y hematoma) fue leve o moderada. La mayoría se resolvieron sin instaurar tratamiento y en ningún caso fue preciso suspender la administración del fármaco.

Inmunogenicidad

En el estudio SC-I se realizaron pruebas para detectar anticuerpos contra el tocilizumab en el período comparativo de 6 meses a un total de 625 pacientes tratados con tocilizumab en dosis de 162 mg por semana. Cinco pacientes (0,8%) desarrollaron anticuerpos contra el tocilizumab, y todos ellos presentaban anticuerpos neutralizantes contra el tocilizumab.

Se analizó la presencia de anticuerpos contra el tocilizumab en 1.454 pacientes de la población global de exposición al tocilizumab s.c.: 13 pacientes (0,9%) presentaron anticuerpos contra el tocilizumab, y 12 de ellos (0,8%) desarrollaron anticuerpos neutralizantes contra el tocilizumab.

No se observó ninguna correlación entre la aparición de anticuerpos y la respuesta clínica o las reacciones adversas.

Covid-19

La evaluación de la seguridad del tocilizumab en pacientes con covid-19 se basó en 3 ensayos aleatorizados, con enmascaramiento doble y comparativos con placebo (estudios ML42528, WA42380 y WA42511). En estos estudios, un total de 974 pacientes estuvieron expuestos al tocilizumab. No se proporcionan aquí datos de seguridad del estudio RECOVERY (en inglés, Randomised Evaluation of COVID-19 Therapy), dado que la obtención de datos de eventos adversos fue limitada.

Las siguientes reacciones adversas —que se enumeran en la tabla a continuación por categoría del MedDRA de órgano, aparato o sistema afectado— se han validado a partir de eventos que se registraron en ≥ 3 % de los pacientes tratados con tocilizumab y con más frecuencia que en los pacientes que recibieron el placebo en la población agrupada evaluable en cuanto a la seguridad de los estudios ML42528, WA42380 y WA42511.

La correspondiente categoría de frecuencia de cada reacción adversa se basa en la siguiente clasificación: muy frecuente ($\geq 1/10$), frecuente ($\geq 1/100$ a $< 1/10$), poco frecuente ($\geq 1/1000$ a $1/100$), rara ($\geq 1/10000$ a $< 1/1000$), muy rara ($1/10000$).

Resumen de las reacciones adversas¹ observadas en pacientes con covid-19 tratados con tocilizumab²

República de Colombia
Ministerio de Salud y Protección Social
Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos – INVIMA

RESOLUCIÓN No. 2023032967 DE 21 de Julio de 2023
Por la cual se Otorga una Autorización Sanitaria de Uso de Emergencia
-ASUE-

El Director Técnico de la Dirección de Medicamentos y Productos Biológicos del Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos INVIMA delegado mediante Resolución 2012030820 del 19 de octubre de 2012, en ejercicio de las facultades Legales Conferidas en el Decreto 2078 de 2012, Decreto 1651 de 2022 y Ley 1437 de 2011.

Categoría del MedDRA de órgano, aparato o sistema afectado	Término(s) de EA	Incidencia con el TCZ N = 974 n (%)	Frecuencia
Trastornos hepatobiliares	Transaminasas hepáticas elevadas	96 (9,9)	Frecuente
Trastornos gastrointestinales	Estreñimiento	88 (9,0)	Frecuente
	Diarrea	37 (3,8)	Frecuente
	Náuseas	33 (3,4)	Frecuente
Infecciones e infestaciones	Infección urinaria	49 (5,0)	Frecuente
Trastornos vasculares	Hipertensión	42 (4,3)	Frecuente
Trastornos del metabolismo y de la nutrición	Hipopotasemia	39 (4,0)	Frecuente
Trastornos psiquiátricos	Ansiedad	38 (3,9)	Frecuente
	Insomnio	36 (3,7)	Frecuente

¹ En cada categoría, se cuenta a los pacientes una vez, independientemente del número de reacciones.

² Incluye reacciones validadas notificadas en los estudios WA42511, WA42380 y ML42528.

Descripción de determinadas reacciones adversas registradas en ensayos clínicos

Infecciones

En la población agrupada evaluable en cuanto a la seguridad de los estudios ML42528, WA42380 y WA42511, las tasas de eventos de infecciones/infecciones graves estaban equilibradas entre los pacientes con covid-19 que recibieron el tocilizumab (30,3/18,6 %, n = 974) y los que recibieron el placebo (32,1/22,8 %, n = 483).

El perfil de seguridad observado en el subgrupo de pacientes que estaban recibiendo corticoesteroides sistémicos al inicio (597 y 315 pacientes en los grupos del tocilizumab y del placebo, respectivamente) concordó con el perfil de seguridad de la población total evaluable en cuanto a la seguridad que se presenta en la tabla 2. En este subgrupo, se registraron infecciones e infecciones graves en el 27,8 % y 18,1 % de los pacientes tratados con tocilizumab y en el 30,5 % y 22,9 % de los pacientes que recibieron el placebo, respectivamente.

Artritis idiopática juvenil poliarticular

Descripción de determinadas reacciones adversas registradas en ensayos clínicos

Infecciones

República de Colombia
Ministerio de Salud y Protección Social
Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos – INVIMA

RESOLUCIÓN No. 2023032967 DE 21 de Julio de 2023
Por la cual se Otorga una Autorización Sanitaria de Uso de Emergencia
-ASUE-

El Director Técnico de la Dirección de Medicamentos y Productos Biológicos del Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos INVIMA delegado mediante Resolución 2012030820 del 19 de octubre de 2012, en ejercicio de las facultades Legales Conferidas en el Decreto 2078 de 2012, Decreto 1651 de 2022 y Ley 1437 de 2011.

En la población agrupada evaluable en cuanto a la seguridad de los estudios ML42528, WA42380 y WA42511, las tasas de eventos de infecciones/infecciones graves estaban equilibradas entre los pacientes con covid-19 que recibieron el tocilizumab (30,3/18,6 %, n = 974) y los que recibieron el placebo (32,1/22,8 %, n = 483).

El perfil de seguridad observado en el subgrupo de pacientes que estaban recibiendo corticoesteroides sistémicos al inicio (597 y 315 pacientes en los grupos del tocilizumab y del placebo, respectivamente) concordó con el perfil de seguridad de la población total evaluable en cuanto a la seguridad que se presenta en la tabla 2. En este subgrupo, se registraron infecciones e infecciones graves en el 27,8 % y 18,1 % de los pacientes tratados con tocilizumab y en el 30,5 % y 22,9 % de los pacientes que recibieron el placebo, respectivamente.

Artritis idiopática juvenil poliarticular

El perfil de seguridad del tocilizumab se estudió en 240 pacientes pediátricos con AIJp. En el estudio WA19977, 188 pacientes (2-17 años) fueron tratados con tocilizumab i.v.; en el estudio WA28117, 52 pacientes (1-17 años) fueron tratados con tocilizumab s.c. La exposición total al tocilizumab en la población global de exposición en la AIJp fue de 184,4 años-paciente con el tocilizumab i.v. y de 50,4 años-paciente con el tocilizumab s.c. En general, el perfil de seguridad observado en pacientes con AIJp fue coherente con el conocido perfil de seguridad del tocilizumab, con la excepción de las RLI. La frecuencia de RLI que presentaron los pacientes con AIJp después de la aplicación de inyecciones de tocilizumab s.c. fue mayor que en los pacientes adultos con AR.

Infecciones

Las infecciones son los eventos observados con mayor frecuencia en la AIJp. La tasa de infecciones en la población global de exposición fue de 163,7 por 100 años- paciente. Los eventos observados más frecuentemente fueron la rinofaringitis y las infecciones de las vías respiratorias altas. La tasa de infecciones graves fue numéricamente superior en los pacientes con un peso <30 kg tratado con 10 mg/kg de tocilizumab (12,2 por 100 años- paciente) en comparación con los pacientes con un peso ≥30 kg, tratados con 8 mg/kg de tocilizumab (4,0 por 100 años-paciente). La incidencia de infecciones que implicaron la interrupción de la administración fue también numéricamente mayor en los pacientes con un peso < 30 kg tratados con 10 mg/kg de tocilizumab (21,4%) que en los pacientes con un peso ≥30 kg, tratados con 8 mg/kg de tocilizumab (7,6%).

La tasa de infección en pacientes con AIJp tratados con tocilizumab s.c. fue comparable a la observada en los pacientes con AIJp tratados con tocilizumab i.v

Reacciones a la infusión

En los pacientes con AIJs, las reacciones relacionadas con la infusión se definieron como todos los eventos que tuvieron lugar durante una infusión o en las 24 horas posteriores a ésta. En la población global de exposición al tocilizumab, 11 pacientes (5,9%) sufrieron reacciones relacionadas con la infusión y 38 pacientes (20,2%) presentaron un evento en un plazo de 24 horas desde la infusión. Los eventos más frecuentes que se produjeron durante la infusión fueron la cefalea, las náuseas y la hipotensión arterial; los que ocurrieron más frecuentemente

Página 15 de 30

República de Colombia
Ministerio de Salud y Protección Social
Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos – INVIMA

RESOLUCIÓN No. 2023032967 DE 21 de Julio de 2023
Por la cual se Otorga una Autorización Sanitaria de Uso de Emergencia
-ASUE-

El Director Técnico de la Dirección de Medicamentos y Productos Biológicos del Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos INVIMA delegado mediante Resolución 2012030820 del 19 de octubre de 2012, en ejercicio de las facultades Legales Conferidas en el Decreto 2078 de 2012, Decreto 1651 de 2022 y Ley 1437 de 2011.

en las 24 horas siguientes a la infusión fueron los mareos y la hipotensión arterial. En general, las reacciones adversas observadas durante la infusión o en las 24 horas siguientes a ésta fueron de naturaleza similar a las observadas en pacientes con AR y con AIJs. No se notificaron reacciones de hipersensibilidad clínicamente significativas asociadas al tocilizumab y que exigieran suspender el tratamiento.

Inmunogenicidad

Un paciente del grupo de peso < 30 kg tratado con 10 mg/kg desarrolló anticuerpos contra el tocilizumab sin presentar una reacción de hipersensibilidad, y posteriormente abandonó el estudio.

Artritis idiopática juvenil sistémica

La seguridad del tocilizumab i.v. en la AIJs se ha estudiado en 112 pacientes pediátricos de 2-17 años. En la parte comparativa y con doble enmascaramiento de 12 semanas de duración del ensayo clínico, 75 pacientes recibieron tratamiento con tocilizumab (8 o 12 mg/kg). Al cabo de 12 semanas, o en el momento en que los pacientes pasaron a recibir tratamiento de rescate debido al empeoramiento de la enfermedad, se trató a los pacientes en la fase de extensión sin enmascaramiento en curso.

En general, los tipos de reacciones adversas en pacientes con AIJs fueron similares a los observados en pacientes con.

Infecciones

En el ensayo comparativo de 12 semanas, la tasa global de infecciones fue de 344,7 por 100 años-paciente en el grupo del tocilizumab y de 287,0 por 100 años-paciente en el grupo del placebo. En el estudio de extensión sin enmascaramiento en curso (parte II), la tasa global de infecciones fue similar, de 306,6 por 100 años-paciente.

En el ensayo comparativo de 12 semanas, la tasa de infecciones graves en el grupo del tocilizumab fue de 11,5 por 100 años-paciente. En el estudio de extensión sin enmascaramiento en curso, la tasa global de infecciones graves se mantuvo estable, y fue de 11,3 por 100 años-paciente. Las infecciones graves notificadas fueron similares a las observadas en pacientes con AR, con la adición de la varicela y la otitis media.

Reacciones a la infusión

En los pacientes con AIJs, las reacciones relacionadas con la infusión se definieron como todos los eventos que tuvieron lugar durante una infusión o en las 24 horas posteriores a ésta. En el ensayo comparativo de 12 semanas, en el 4,0% de los pacientes del grupo del tocilizumab se registraron eventos durante la infusión; un evento (angioedema) se consideró grave y potencialmente mortal, y se retiró el tratamiento del estudio a este paciente.

En la experiencia del ensayo comparativo de 12 semanas, el 16% de los pacientes del grupo del tocilizumab y el 5,4% de los pacientes del grupo del placebo presentaron un evento en un plazo de 24 horas desde la infusión. En el grupo del tocilizumab, los eventos registrados fueron, entre otros, los siguientes: exantema, urticaria, diarrea, molestias epigástricas, artralgias y cefalea. Uno de estos eventos (urticaria) se consideró grave.

Página 16 de 30

República de Colombia
Ministerio de Salud y Protección Social
Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos – INVIMA

RESOLUCIÓN No. 2023032967 DE 21 de Julio de 2023
Por la cual se Otorga una Autorización Sanitaria de Uso de Emergencia
-ASUE-

El Director Técnico de la Dirección de Medicamentos y Productos Biológicos del Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos INVIMA delegado mediante Resolución 2012030820 del 19 de octubre de 2012, en ejercicio de las facultades Legales Conferidas en el Decreto 2078 de 2012, Decreto 1651 de 2022 y Ley 1437 de 2011.

Se notificaron reacciones de hipersensibilidad clínicamente importantes asociadas al tocilizumab y que precisaron la suspensión del tratamiento en 1 de los 112 pacientes (<1%) tratados con tocilizumab en las partes comparativas y sin enmascaramiento del ensayo clínico.

Inmunogenicidad

Al inicio del estudio se realizaron pruebas a los 112 pacientes para detectar la presencia de anticuerpos contra el tocilizumab. Dos pacientes desarrollaron anticuerpos anti-tocilizumab; uno de ellos sufrió una reacción de hipersensibilidad que implicó su retirada.

Alteraciones analíticas

Alteraciones hematológicas

Neutrófilos

No hubo una relación clara entre la disminución de la cifra de neutrófilos hasta valores inferiores a $1 \times 10^9/l$ y la aparición de infecciones graves en ninguna de las indicaciones.

Artritis reumatoide

Administración i.v.:

En los ensayos comparativos de 6 meses de duración, se observó una disminución de la cifra de neutrófilos hasta $<1 \times 10^9/L$ en el 3,4% de los pacientes tratados con 8 mg/kg de tocilizumab + FAME, en comparación con <0,1% en los pacientes que recibieron placebo + FAME. Aproximadamente la mitad de los casos de CAN $<1 \times 10^9/L$ tuvieron lugar en un plazo de 8 semanas desde el inicio del tratamiento. Se notificaron casos de disminución hasta valores $<0,5 \times 10^9/L$ en el 0,3% de los pacientes que recibieron 8 mg/kg de tocilizumab + FAME. No hubo una relación clara entre la disminución de la cifra de neutrófilos hasta $<1 \times 10^9/L$ y la aparición de infecciones graves.

En la población global de control y la población global de exposición, el patrón y la incidencia de la disminución de la cifra de neutrófilos se mantuvieron en consonancia con la observada en los ensayos clínicos comparativos de 6 meses.

Administración s.c.:

Durante el control analítico ordinario que se llevó a cabo en el período comparativo de 6 meses del tocilizumab en el ensayo clínico SC-I, se observó una disminución del número de neutrófilos hasta $<1 \times 10^9/L$ en el 2,9% de los pacientes tratados con tocilizumab en dosis de 162 mg s.c. 1 vez por semana. No hubo una relación clara entre la disminución de la cifra de neutrófilos hasta $<1 \times 10^9/L$ y la aparición de infecciones graves.

Artritis idiopática juvenil poliarticular

Durante el control analítico rutinario en la población global de exposición al tocilizumab, se observó una disminución de la cifra de neutrófilos hasta $<1 \times 10^9/L$ en el 3,7% de los pacientes.

Página 17 de 30

República de Colombia
Ministerio de Salud y Protección Social
Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos – INVIMA

RESOLUCIÓN No. 2023032967 DE 21 de Julio de 2023
Por la cual se Otorga una Autorización Sanitaria de Uso de Emergencia
-ASUE-

El Director Técnico de la Dirección de Medicamentos y Productos Biológicos del Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos INVIMA delegado mediante Resolución 2012030820 del 19 de octubre de 2012, en ejercicio de las facultades Legales Conferidas en el Decreto 2078 de 2012, Decreto 1651 de 2022 y Ley 1437 de 2011.

No hubo una relación clara entre la disminución de la cifra de neutrófilos hasta $<1 \times 10^9/L$ y la aparición de infecciones graves.

Artritis idiopática juvenil sistémica

Durante el control analítico rutinario en el ensayo comparativo de 12 semanas, se observó una disminución de la cifra de neutrófilos hasta $<1 \times 10^9/L$ en el 7% de los pacientes del grupo del tocilizumab y en ningún paciente del grupo del placebo. En el estudio de prolongación sin enmascaramiento en curso, se registró una disminución de la cifra de neutrófilos hasta $<1 \times 10^9/L$ en el 15% de los pacientes del grupo del tocilizumab.

No hubo una relación clara entre la disminución de la cifra de neutrófilos hasta $<1 \times 10^9/L$ y la aparición de infecciones graves.

Plaquetas

Artritis reumatoide

Administración i.v.:

En los ensayos comparativos de 6 meses de duración, se registró una disminución de la cifra de plaquetas hasta $< 100 \times 10^3/\mu l$ en el 1,7% de los pacientes tratados con 8 mg/kg de tocilizumab + FAME tradicionales, en comparación con $< 1\%$ de los pacientes que recibieron placebo + FAME tradicionales, sin eventos hemorrágicos asociados.

En la población global de referencia y la población global de exposición, el patrón y la incidencia de la disminución de la cifra de plaquetas se mantuvieron en consonancia con la observada en los ensayos clínicos comparativos de 6 meses.

Administración s.c.:

Durante el control analítico rutinario realizado en el período comparativo de 6 meses del tocilizumab en el ensayo clínico SC-I, en ningún paciente disminuyó la cifra de plaquetas hasta $\leq 50 \times 10^3 / \mu l$.

Artritis idiopática juvenil poliarticular

Durante el control analítico rutinario en la población global de exposición al tocilizumab, el 1% de los pacientes presentaron una disminución de la cifra de plaquetas hasta $\leq 50 \times 10^3 / \mu l$, sin eventos hemorrágicos asociados.

Artritis idiopática juvenil sistémica

Durante el control analítico rutinario en el ensayo comparativo de 12 semanas, el 3% de los pacientes del grupo del placebo y el 1% en el grupo del tocilizumab presentaron una disminución del número de plaquetas hasta $<100 \times 10^3/\mu l$. En el estudio de prolongación sin enmascaramiento en curso, se registró una disminución de la cifra de plaquetas hasta $<100 \times 10^3/\mu l$ en el 3% de los pacientes del grupo del tocilizumab, sin eventos hemorrágicos asociados.

Elevación de la concentración de enzimas hepáticas

República de Colombia
Ministerio de Salud y Protección Social
Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos – INVIMA

RESOLUCIÓN No. 2023032967 DE 21 de Julio de 2023
Por la cual se Otorga una Autorización Sanitaria de Uso de Emergencia
-ASUE-

El Director Técnico de la Dirección de Medicamentos y Productos Biológicos del Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos INVIMA delegado mediante Resolución 2012030820 del 19 de octubre de 2012, en ejercicio de las facultades Legales Conferidas en el Decreto 2078 de 2012, Decreto 1651 de 2022 y Ley 1437 de 2011.

Artritis reumatoide

Administración i.v.:

Durante los ensayos comparativos de 6 semanas de duración, se observaron elevaciones transitorias de la concentración de ALT y AST más de 3 veces por encima del LSN en el 2,1% de los pacientes que recibieron 8 mg/kg de tocilizumab, en comparación con el 4,9% de los pacientes tratados con MTX, y en el 6,5% de los pacientes tratados con 8 mg/kg de tocilizumab + FAME en comparación con el 1,5% de los pacientes que recibieron placebo + FAME. La adición de fármacos potencialmente hepatotóxicos (como el MTX) a la monoterapia con tocilizumab dio lugar a una mayor frecuencia de estas elevaciones. Se observaron elevaciones de la concentración de ALT y AST más de 5 veces superiores al LSN en el 0,7% de los pacientes que recibieron tocilizumab en monoterapia y en el 1,4% de los pacientes tratados con tocilizumab + FAME; en la mayoría de los casos se suspendió el tratamiento con tocilizumab. Estas elevaciones no se asociaron a ningún aumento clínicamente importante de la bilirrubina directa, ni tampoco a signos clínicos de hepatitis o de insuficiencia hepática. Durante el control analítico rutinario, la incidencia una concentración de bilirrubina indirecta por encima del LSN fue del 6,2% en los pacientes que recibieron 8 mg/kg de tocilizumab + FAME en la población global de referencia.

En la población global de control y la población global de exposición, el patrón y la incidencia de elevaciones de la concentración de ALT y AST se mantuvieron en consonancia con los observados en los ensayos clínicos comparativos de 6 meses.

Administración s.c.:

Durante el control analítico ordinario que se realizó en el período comparativo de 6 meses del tocilizumab del ensayo clínico SC-I, se observó con la administración s.c. semanal una elevación de la concentración de ALT o AST de 3 o más veces por encima del LSN en el 6,5% y el 1,4% de los pacientes, respectivamente.

Artritis idiopática juvenil poliarticular

Durante el control analítico rutinario en la población global de exposición al tocilizumab, se observó un aumento de la concentración de ALT o AST de 3 o más veces por encima del LSN en el 3,7% y <1% de los pacientes, respectivamente.

Artritis idiopática juvenil sistémica

Durante el control analítico rutinario en el ensayo comparativo de 12 semanas, se produjo una elevación de la concentración de ALT o AST de 3 o más veces por encima del LSN en el 5% y 3% de los pacientes del grupo de tocilizumab, respectivamente, y en el 0% de los pacientes del grupo del placebo.

En el estudio de prolongación sin enmascaramiento en curso, la elevación de la ALT o la AST 3 o más veces por encima del LSN se registró en el 12% y el 4% de los pacientes, respectivamente, en el grupo del tocilizumab.

República de Colombia
Ministerio de Salud y Protección Social
Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos – INVIMA

RESOLUCIÓN No. 2023032967 DE 21 de Julio de 2023
Por la cual se Otorga una Autorización Sanitaria de Uso de Emergencia
-ASUE-

El Director Técnico de la Dirección de Medicamentos y Productos Biológicos del Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos INVIMA delegado mediante Resolución 2012030820 del 19 de octubre de 2012, en ejercicio de las facultades Legales Conferidas en el Decreto 2078 de 2012, Decreto 1651 de 2022 y Ley 1437 de 2011.

Elevaciones de los parámetros lipídicos

Artritis reumatoide

Administración i.v.:

Durante el control analítico rutinario en los ensayos comparativos de 6 meses, se observaron elevaciones de los parámetros lipídicos (colesterol total, LDL, HDL y triglicéridos) en pacientes tratados con tocilizumab. Aproximadamente el 24% de los pacientes que recibieron tocilizumab en ensayos clínicos presentaron elevaciones mantenidas del colesterol total $>6,2$ mmol/L (240 mg/dl), y el 15% presentaron un aumento sostenido del colesterol LDL $\geq 4,1$ mmol/L (160 mg/dl).

En la mayoría de los pacientes no aumentaron los índices aterogénicos, y las elevaciones del colesterol total respondieron al tratamiento con hipolipidemiantes. En la población global de referencia y la población global de exposición, el patrón y la incidencia de elevaciones de los parámetros lipídicos se mantuvieron en consonancia con los observados en los ensayos clínicos comparativos de 6 meses.

Administración s.c.:

Durante el control analítico ordinario realizado en el período comparativo de 6 meses del tocilizumab en el ensayo clínico SC-I, el 19% de los pacientes tratados con tocilizumab s.c. una vez por semana presentaron una elevación mantenida del colesterol total $>6,2$ mmol/L (240 mg/dl), y el 9% mostraron una elevación mantenida del colesterol LDL hasta $\geq 4,1$ mmol/L (160 mg/dl) con la administración s.c. semanal.

Artritis idiopática juvenil poliarticular

Durante el control analítico rutinario en el estudio del tocilizumab i.v. WA199777, el 3,4 % y el 10,4% de los pacientes presentaron después del inicio del estudio una elevación de la cifra de colesterol LDL hasta un valor ≥ 130 mg/dl y de la cifra de colesterol total hasta un valor de ≥ 200 mg/dl en algún momento del tratamiento del estudio, respectivamente. En el estudio del tocilizumab s.c. WA28117, el 14,3% y el 12,8% de los pacientes presentaron después del inicio del estudio una elevación de la cifra de colesterol LDL hasta un valor ≥ 130 mg/dl y de la cifra de colesterol total hasta un valor ≥ 200 mg/dl en algún momento del tratamiento del estudio, respectivamente.

Artritis idiopática juvenil sistémica

Durante el control analítico rutinario en el ensayo comparativo de 12 semanas, se produjo una elevación del colesterol total de $>1,5$ veces a 2 veces por encima del LSN en el 1,5% de los pacientes del grupo del tocilizumab y el 0% de los pacientes que recibieron el placebo. Se registró una elevación del colesterol LDL de $>1,5$ veces a 2 veces por encima del LSN en el 1,9% de los pacientes del grupo del tocilizumab y el 0% de los pacientes del grupo del placebo. En el estudio de prolongación sin enmascaramiento en curso, el patrón y la incidencia de las elevaciones de los parámetros lipídicos se mantuvieron en consonancia con los datos del ensayo comparativo de 12 semanas.

Alteraciones analíticas - Covid-19

Página 20 de 30

República de Colombia
Ministerio de Salud y Protección Social
Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos – INVIMA

RESOLUCIÓN No. 2023032967 DE 21 de Julio de 2023
Por la cual se Otorga una Autorización Sanitaria de Uso de Emergencia
-ASUE-

El Director Técnico de la Dirección de Medicamentos y Productos Biológicos del Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos INVIMA delegado mediante Resolución 2012030820 del 19 de octubre de 2012, en ejercicio de las facultades Legales Conferidas en el Decreto 2078 de 2012, Decreto 1651 de 2022 y Ley 1437 de 2011.

Administración i.v.

La incidencia de alteraciones analíticas fue en general similar en los pacientes con covid-19 que recibieron una o dos dosis de tocilizumab, en comparación con los que recibieron el placebo, en los estudios ML42528, WA42380 y WA42511, salvo algunas excepciones. La disminución de las cifras de plaquetas y de neutrófilos y el aumento de las concentraciones de ALT y AST fueron más frecuentes en los pacientes tratados con tocilizumab que en los que recibieron el placebo.

Poscomercialización

El perfil de seguridad en la experiencia desde la comercialización es coherente con los datos de ensayos clínicos, con la excepción de los informes de casos de anafilaxia mortal durante el tratamiento con tocilizumab i.v. Se han descrito casos de síndrome de Stevens-Johnson (SSJ) durante el tratamiento con tocilizumab.

Sobredosis

Son pocos los datos disponibles sobre la sobredosis de tocilizumab. Se ha notificado un caso de sobredosis accidental en el que un paciente con mieloma múltiple recibió una dosis única de 40 mg/kg i.v. No se observaron reacciones adversas. No se registraron reacciones adversas graves en voluntarios sanos que recibieron una dosis única de hasta 28 mg/kg, i.v., aunque sí se observó una neutropenia limitante de la dosis.

Interacciones con otros medicamentos y otras formas de interacción

En los análisis farmacocinéticos poblacionales no se detectó ningún efecto del MTX, los antiinflamatorios no esteroides (AINE) o los corticoides en el aclaramiento del tocilizumab.

La administración concomitante de una dosis única de 10 mg/kg de tocilizumab con 10-25 mg de MTX 1 vez por semana no tuvo ningún efecto clínicamente importante en la exposición al MTX.

No se ha estudiado el tocilizumab en combinación con otros FAME biológicos.

Las citocinas que estimulan la inflamación crónica, como la IL-6, inhiben la expresión de las enzimas del CYP450 hepático. Así pues, la administración de un inhibidor potente de las citocinas, como el tocilizumab, puede invertir la expresión del CYP450. En estudios in vitro con hepatocitos humanos cultivados se ha demostrado que la IL6 reduce la expresión del CYP1A2, CYP2C9, CYP2C19 y CYP3A4. El tocilizumab normaliza la expresión de estas enzimas.

El efecto del tocilizumab en las enzimas del CYP450 (salvo el CYP2C19 y CYP2D6) reviste importancia clínica en el caso de sustratos del CYP450 con un índice terapéutico estrecho o cuando la dosis se ajusta individualmente.

En un estudio en pacientes con AR, las concentraciones de simvastatina (CYP3A4) habían disminuido en un 57% una semana después de administrar una dosis única de tocilizumab hasta unos valores similares o ligeramente superiores a los observados en sujetos sanos.

Página 21 de 30

República de Colombia
Ministerio de Salud y Protección Social
Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos – INVIMA

RESOLUCIÓN No. 2023032967 DE 21 de Julio de 2023
Por la cual se Otorga una Autorización Sanitaria de Uso de Emergencia
-ASUE-

El Director Técnico de la Dirección de Medicamentos y Productos Biológicos del Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos INVIMA delegado mediante Resolución 2012030820 del 19 de octubre de 2012, en ejercicio de las facultades Legales Conferidas en el Decreto 2078 de 2012, Decreto 1651 de 2022 y Ley 1437 de 2011.

Cuando se inicie o suspenda el tratamiento con tocilizumab, se hará el seguimiento de los pacientes que reciban medicamentos en dosis ajustadas individualmente y metabolizados por el CYP3A4, CYP1A2 o CYP2C9 (por ejemplo: atorvastatina, antagonistas del calcio, teofilina, warfarina, fenitoína, ciclosporina y benzodiazepinas), ya que quizá sea preciso ajustar las dosis de estos medicamentos para mantener su efecto terapéutico. Dada su prolongada semivida de eliminación ($t_{1/2}$), el efecto del tocilizumab en la actividad enzimática del CYP450 puede persistir varias semanas después de suspender el tratamiento.

INTERACCIONES:

En los análisis farmacocinéticos poblacionales no se detectó ningún efecto del MTX, los antiinflamatorios no esteroides (AINE) o los corticoides en el aclaramiento del tocilizumab.

La administración concomitante de una dosis única de 10 mg/kg de tocilizumab con 10-25 mg de MTX 1 vez por semana no tuvo ningún efecto clínicamente importante en la exposición al MTX.

No se ha estudiado el tocilizumab en combinación con otros FAME biológicos. Las citocinas que estimulan la inflamación crónica, como la IL-6, inhiben la expresión de las enzimas del CYP450 hepático. Así pues, la administración de un inhibidor potente de las citocinas, como el tocilizumab, puede invertir la expresión del CYP450.

En estudios in vitro con hepatocitos humanos cultivados se ha demostrado que la IL-6 reduce la expresión del CYP1A2, CYP2C9, CYP2C19 y CYP3A4. El tocilizumab normaliza la expresión de estas enzimas. El efecto del tocilizumab en las enzimas del CYP450 (salvo el CYP2C19 y CYP2D6) reviste importancia clínica en el caso de sustratos del CYP450 con un índice terapéutico estrecho o cuando la dosis se ajusta individualmente.

En un estudio en pacientes con AR, las concentraciones de simvastatina (CYP3A4) habían disminuido en un 57% una semana después de administrar una dosis única de tocilizumab hasta unos valores similares o ligeramente superiores a los observados en sujetos sanos.

Cuando se inicie o suspenda el tratamiento con tocilizumab, se hará el seguimiento de los pacientes que reciban medicamentos en dosis ajustadas individualmente y metabolizados por el CYP3A4, CYP1A2 o CYP2C9 (por ejemplo: atorvastatina, antagonistas del calcio, teofilina, warfarina, fenitoína, ciclosporina y benzodiazepinas), ya que quizá sea preciso ajustar las dosis de estos medicamentos para mantener su efecto terapéutico.

Dada su prolongada semivida de eliminación ($t_{1/2}$), el efecto del tocilizumab en la actividad enzimática del CYP450 puede persistir varias semanas después de suspender el tratamiento.

DOSIFICACIÓN Y GRUPO ETARIO:

Instrucciones generales

La sustitución por cualquier otro producto biológico medicinal requiere del consentimiento del médico prescriptor.

República de Colombia
Ministerio de Salud y Protección Social
Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos – INVIMA

RESOLUCIÓN No. 2023032967 DE 21 de Julio de 2023
Por la cual se Otorga una Autorización Sanitaria de Uso de Emergencia
-ASUE-

El Director Técnico de la Dirección de Medicamentos y Productos Biológicos del Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos INVIMA delegado mediante Resolución 2012030820 del 19 de octubre de 2012, en ejercicio de las facultades Legales Conferidas en el Decreto 2078 de 2012, Decreto 1651 de 2022 y Ley 1437 de 2011.

Para pacientes adultos con AR, tocilizumab es administrado como una infusión i.v o una inyección s.c.

Para pacientes con AIJp o con AIJs, el tocilizumab se administra en infusión i.v.

En pacientes adultos con covid-19, el tocilizumab se administra en infusión i.v.

La formulación de tocilizumab i.v. debe diluirla un profesional sanitario con solución salina al 0,9% (m/v), aplicando una técnica aséptica.

Se recomienda que la infusión i.v. de tocilizumab tenga una duración de 1 hora.

La formulación s.c. de tocilizumab se administra con una jeringa precargada de un solo uso, provista de dispositivo de seguridad preinsertado, o una pluma precargada de un solo uso. La primera inyección se aplicará bajo la supervisión de un profesional sanitario cualificado. Se alternarán los sitios de inyección recomendados (abdomen, muslo y parte superior del brazo); nunca se aplicarán las inyecciones en lunares, cicatrices o zonas donde la piel sea dolorosa a la palpación, presente hematomas, esté enrojecida, sea dura o no esté intacta.

Artritis reumatoide (formulaciones i.v. y s.c.)

Régimen de administración i.v. (Actemra 80 mg/4mL y Actemra 200 mg/10mL):

La dosis recomendada de tocilizumab para los pacientes adultos es de 8 mg/kg, administrados 1 vez cada 4 semanas en infusión i.v. El tocilizumab puede usarse solo o en combinación con MTX u otros FAME.

En los pacientes que pesen >100 kg, no se recomienda administrar dosis >800 mg por infusión.

La formulación i.v. de tocilizumab no debe administrarse por vía s.c.

Régimen de administración s.c. (Actemra solución inyectable 162 mg/0,9mL):

La dosis recomendada de tocilizumab para los pacientes adultos es de 162 mg, administrados 1 vez por semana en inyección s.c. El tocilizumab puede usarse solo o en combinación con MTX u otros FAME.

En los pacientes que pasen del tratamiento con tocilizumab por vía i.v. a la administración por vía s.c.,

En pacientes adultos con covid-19, el tocilizumab se administra en infusión i.v.

La formulación de tocilizumab i.v. debe diluirla un profesional sanitario con solución salina al 0,9% (m/v), aplicando una técnica aséptica

Se recomienda que la infusión i.v. de tocilizumab tenga una duración de 1 hora.

La formulación s.c. de tocilizumab se administra con una jeringa precargada de un solo uso, provista de dispositivo de seguridad preinsertado, o una pluma precargada de un solo uso. La primera inyección se aplicará bajo la supervisión de un profesional sanitario cualificado. Se alternarán los sitios de inyección recomendados (abdomen, muslo y parte superior del brazo); nunca se aplicarán las inyecciones en lunares, cicatrices o zonas donde la piel sea dolorosa a la palpación, presente hematomas, esté enrojecida, sea dura o no esté intacta.

República de Colombia
Ministerio de Salud y Protección Social
Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos – INVIMA

RESOLUCIÓN No. 2023032967 DE 21 de Julio de 2023
Por la cual se Otorga una Autorización Sanitaria de Uso de Emergencia
-ASUE-

El Director Técnico de la Dirección de Medicamentos y Productos Biológicos del Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos INVIMA delegado mediante Resolución 2012030820 del 19 de octubre de 2012, en ejercicio de las facultades Legales Conferidas en el Decreto 2078 de 2012, Decreto 1651 de 2022 y Ley 1437 de 2011.

Artritis reumatoide (formulaciones i.v. y s.c.)

Régimen de administración i.v. (Actemra 80 mg/4mL y Actemra 200 mg/10mL):

La dosis recomendada de tocilizumab para los pacientes adultos es de 8 mg/kg, administrados 1 vez cada 4 semanas en infusión i.v. El tocilizumab puede usarse solo o en combinación con MTX u otros FAME.

En los pacientes que pesen >100 kg, no se recomienda administrar dosis >800 mg por infusión

La formulación i.v. de tocilizumab no debe administrarse por vía s.c.

Régimen de administración s.c. (Actemra solución inyectable 162 mg/0,9mL):

La dosis recomendada de tocilizumab para los pacientes adultos es de 162 mg, administrados 1 vez por semana en inyección s.c. El tocilizumab puede usarse solo o en combinación con MTX u otros FAME.

En los pacientes que pasen del tratamiento con tocilizumab por vía i.v. a la administración por vía s.c., la primera dosis s.c. se administrará en el momento de la siguiente dosis i.v. programada, bajo la supervisión de un profesional sanitario cualificado.

La formulación s.c. de tocilizumab no debe administrarse por vía i.v.

Se valorará si el paciente puede aplicarse las inyecciones s.c. en casa, y se le indicará que informe al profesional sanitario si presenta síntomas de reacción alérgica antes de administrar la siguiente dosis. Los pacientes deben acudir al médico de inmediato en el caso de que presenten signos de reacciones alérgicas graves.

Arteritis de células gigantes (ACG) (solamente formulación s.c. (Actemra solución inyectable 162 mg/0,9mL))

La dosis recomendada de tocilizumab para los pacientes adultos con ACG es de 162 mg, administrados 1 vez por semana en inyección s.c., en combinación con un ciclo de glucocorticoides con reducción gradual de la dosis. Tras suspender los glucocorticoides se puede usar el tocilizumab solo.

Si el paciente sufriera una recaída de la ACG durante el tratamiento con tocilizumab, el médico que lo atiende debe plantearse la posibilidad de reintroducir o aumentar la dosis de los glucocorticoides administrados concomitantemente (o reanudar el tratamiento con glucocorticoides en el caso de que se hubiera suspendido su administración), según su criterio y conforme a las guías de tratamiento.

Recomendaciones para modificar la dosis en la AR:

Alteración de los valores de las enzimas hepáticas

República de Colombia
Ministerio de Salud y Protección Social
Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos – INVIMA

RESOLUCIÓN No. 2023032967 DE 21 de Julio de 2023
Por la cual se Otorga una Autorización Sanitaria de Uso de Emergencia
-ASUE-

El Director Técnico de la Dirección de Medicamentos y Productos Biológicos del Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos INVIMA delegado mediante Resolución 2012030820 del 19 de octubre de 2012, en ejercicio de las facultades Legales Conferidas en el Decreto 2078 de 2012, Decreto 1651 de 2022 y Ley 1437 de 2011.

Valor analítico	Medidas que deben tomarse
> 1 – 3 veces el LSN	<p>Modificar la dosis del FAME concomitante como convenga.</p> <p>En los pacientes en tratamiento con tocilizumab i.v. con un aumento persistente en este intervalo, se reducirá la dosis de tocilizumab hasta 4 mg/kg o se suspenderá la administración hasta que se haya normalizado la concentración de ALT y AST. Se reanudará con 4 mg/kg u 8 mg/kg, según la evolución clínica.</p> <p>En los pacientes en tratamiento con tocilizumab s.c. que presenten elevaciones persistentes en este intervalo, se reducirá la frecuencia de inyección de tocilizumab hasta 1 vez cada 2 semanas o se suspenderá la administración hasta que se haya normalizado la concentración de ALT y AST. Se reanudará la administración con una inyección por semana o cada 2 semanas, según la evolución clínica.</p>
> 3 – 5 veces el LSN	<p>Suspender la administración de tocilizumab hasta que descienda a <3 veces el LSN y seguir las recomendaciones antedichas para valores >1-3 veces el LSN.</p> <p>En caso de aumentos persistentes >3 veces el LSN (confirmado en pruebas repetidas; v. 2.4.4), se retirará el tocilizumab.</p>
> 5 veces el LSN	Retirar el tocilizumab.

Cifra absoluta de neutrófilos (CAN) baja

República de Colombia
Ministerio de Salud y Protección Social
Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos – INVIMA

RESOLUCIÓN No. 2023032967 DE 21 de Julio de 2023
Por la cual se Otorga una Autorización Sanitaria de Uso de Emergencia
-ASUE-

El Director Técnico de la Dirección de Medicamentos y Productos Biológicos del Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos INVIMA delegado mediante Resolución 2012030820 del 19 de octubre de 2012, en ejercicio de las facultades Legales Conferidas en el Decreto 2078 de 2012, Decreto 1651 de 2022 y Ley 1437 de 2011.

Valor analítico (células x 10 ⁹ /L)	Medida
CAN > 1	Mantener la dosis.
CAN 0,5 – 1	Suspender la administración de tocilizumab. En los pacientes tratados con tocilizumab i.v., cuando la CAN sea >1 x 10 ⁹ /L, se reanuda la administración de tocilizumab en dosis de 4 mg/kg y se aumentará hasta 8 mg/kg según la evolución clínica. En los pacientes tratados con tocilizumab s.c., cuando la CAN sea >1 x 10 ⁹ /L, se reanuda la inyección de tocilizumab cada 2 semanas y se aumentará la frecuencia hasta 1 vez por semana, según la evolución clínica.
CAN < 0,5	Retirar el tocilizumab.

Cifra de plaquetas baja

Valor analítico (células x 10 ³ /μl)	Medida
50 – 100	Suspender la administración de tocilizumab. En los pacientes tratados con tocilizumab i.v., cuando la cifra de plaquetas sea >100 x 10 ³ /μl, se reanuda la administración de tocilizumab en dosis de 4 mg/kg y se aumentará hasta 8 mg/kg según la evolución clínica. En los pacientes e tratamiento con tocilizumab s.c., cuando la cifra de plaquetas sea >100 x 10 ³ /μl, se reanuda la inyección de tocilizumab cada 2 semanas y se aumentará la frecuencia hasta 1 vez por semana según la evolución clínica.
< 50	Retirar el tocilizumab.

Covid-19 (únicamente formulación i.v.)

La dosis recomendada de tocilizumab para el tratamiento de pacientes adultos con covid-19 es una infusión única de 8 mg/kg de 60 minutos de duración.

Si los signos o síntomas clínicos empeoran o no mejoran después de la primera dosis, se puede administrar una infusión adicional de 8 mg/kg de tocilizumab al menos 8 horas después de la infusión inicial.

República de Colombia
Ministerio de Salud y Protección Social
Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos – INVIMA

RESOLUCIÓN No. 2023032967 DE 21 de Julio de 2023
Por la cual se Otorga una Autorización Sanitaria de Uso de Emergencia
-ASUE-

El Director Técnico de la Dirección de Medicamentos y Productos Biológicos del Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos INVIMA delegado mediante Resolución 2012030820 del 19 de octubre de 2012, en ejercicio de las facultades Legales Conferidas en el Decreto 2078 de 2012, Decreto 1651 de 2022 y Ley 1437 de 2011.

No se recomiendan dosis superiores a 800 mg por infusión en los pacientes con covid-19.

Artritis idiopática juvenil poliarticular (AIJp) (formulaciones i.v. y s.c.)

La modificación de la dosis solo se basará en un cambio sostenido del peso del paciente a lo largo del tiempo. El tocilizumab puede administrarse solo o en combinación con MTX.

Esquema de administración i.v. (Actemra 80 mg/4mL y Actemra 200 mg/10mL)

La dosis recomendada de tocilizumab i.v. en los pacientes con AIJp es de:
10 mg/kg en los pacientes que pesen menos de 30 kg,
8 mg/kg en los pacientes que pesen ≥ 30 kg,
administrados 1 vez cada 4 semanas en infusión i.v.

Esquema de administración s.c (Actemra solución inyectable 162 mg/0,9mL)

La dosis recomendada de tocilizumab s.c. en los pacientes con AIJp es de:
162 mg 1 vez cada 3 semanas en los pacientes con un peso inferior a 30 kg,
162 mg 1 vez cada 2 semanas en los pacientes que pesen ≥ 30 kg

Artritis idiopática juvenil sistémica (AIJs) (formulaciones i.v. y s.c.)

El cambio de la dosis solo se basará en un cambio sostenido del peso del paciente a lo largo del tiempo. El tocilizumab puede administrarse solo o en combinación con MTX.

Esquema de administración i.v. (Actemra 80 mg/4mL y Actemra 200 mg/10mL)

La dosis recomendada de tocilizumab i.v. en los pacientes con AIJs es de:
12 mg/kg en los pacientes que pesen menos de 30 kg,
8 mg/kg en los pacientes que pesen ≥ 30 kg,
administrados 1 vez cada 2 semanas en infusión i.v.

Esquema de administración s.c. (Actemra solución inyectable 162 mg/0,9mL)

La dosis recomendada de tocilizumab s.c. en los pacientes con AIJs es de:
162 mg 1 vez cada 2 semanas en los pacientes con un peso inferior a 30 kg,
162 mg 1 vez por semana en los pacientes con un peso ≥ 30 kg.
Los pacientes deben tener un peso corporal mínimo de 10 kg cuando reciban tocilizumab en dosis de 162 mg por vía s.c.

Recomendaciones para modificar la dosis en la AIJp y la AIJs:

No se ha estudiado la reducción de la dosis de tocilizumab en los pacientes con AIJp y AIJs. Se recomienda interrumpir la administración de tocilizumab en caso de alteraciones analíticas en pacientes con AIJp o AIJs, de manera similar a lo que ya se ha señalado respecto a los pacientes con AR. Si fuera pertinente, se modificará la dosis del MTX o de otros medicamentos administrados concomitantemente o se suspenderá su administración, y se interrumpirá la administración de tocilizumab hasta que se haya evaluado la situación clínica. En la AIJp y la

Página 27 de 30

República de Colombia
Ministerio de Salud y Protección Social
Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos – INVIMA

RESOLUCIÓN No. 2023032967 DE 21 de Julio de 2023
Por la cual se Otorga una Autorización Sanitaria de Uso de Emergencia
-ASUE-

El Director Técnico de la Dirección de Medicamentos y Productos Biológicos del Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos INVIMA delegado mediante Resolución 2012030820 del 19 de octubre de 2012, en ejercicio de las facultades Legales Conferidas en el Decreto 2078 de 2012, Decreto 1651 de 2022 y Ley 1437 de 2011.

AIJs, la decisión de suspender el tratamiento con tocilizumab por una alteración analítica debe basarse en la evaluación médica de cada paciente.

Pautas posológicas especiales

Niños: No se han estudiado la seguridad ni la eficacia del tocilizumab en niños con afecciones que no sean la AIJp o la AIJs. No se ha estudiado a niños menores de 2 años.

Ancianos: No es necesario ajustar la dosis en pacientes ≥ 65 años.

Insuficiencia renal: No es preciso ajustar la dosis en pacientes con insuficiencia renal leve. Farmacocinética en poblaciones especiales). No se ha estudiado el tocilizumab en pacientes con insuficiencia renal moderada o grave.

Insuficiencia hepática: No se han estudiado la seguridad ni la eficacia del tocilizumab en pacientes con insuficiencia hepática.

VÍA DE ADMINISTRACIÓN: Infusión intravenosa (i.v.).

CONDICIÓN DE VENTA: Venta bajo fórmula médica.

VIDA ÚTIL Y CONDICIONES DE ALMACENAMIENTO:

Vida útil: 30 meses Almacenar a temperatura entre 2-8°C en el envase y empaque original. No congelar. Protegido de la luz. Utilizar inmediatamente el producto una vez abierto, desechar el producto que no se haya utilizado o el sobrante

ARTICULO SEGUNDO: APROBAR la versión 6.0 del Plan de Gestión de Riesgos (PGR).

ARTÍCULO TERCERO: APROBAR los artes de material de envase y empaque, allegados mediante radicado No. 20191015921 del 30/01/2019, correspondientes al producto ACTEMRA® CONCENTRADO PARA INFUSION 200 mg/10mL (Expediente 20002627, Registro Sanitario No. INVIMA 2021MBT 0009790-R1) para la Autorización Sanitaria de Uso de Emergencia-ASUE, en los cuales deberán incluir el número ASUE otorgado en el presente acto administrativo.

ARTÍCULO CUARTO: PERDIDA DE FUERZA EJECUTORIA. De acuerdo con lo establecido en el artículo 16 del Decreto 1651 de 2022, el presente acto administrativo perderá su ejecutoriedad, la cual opera de pleno derecho, cuando el titular de la Autorización de Uso de Emergencia –ASUE- incumpla alguna de las siguientes obligaciones:

Compromisos Seguridad y eficacia:

1. De acuerdo con el concepto emitido en el Acta No. 01 de 2022 SEMNNIMB numeral 3.4.2.1., el interesado deberá ajustar la Información para prescribir, Ficha técnica e Información para pacientes.

República de Colombia
Ministerio de Salud y Protección Social
Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos – INVIMA

RESOLUCIÓN No. 2023032967 DE 21 de Julio de 2023
Por la cual se Otorga una Autorización Sanitaria de Uso de Emergencia
-ASUE-

El Director Técnico de la Dirección de Medicamentos y Productos Biológicos del Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos INVIMA delegado mediante Resolución 2012030820 del 19 de octubre de 2012, en ejercicio de las facultades Legales Conferidas en el Decreto 2078 de 2012, Decreto 1651 de 2022 y Ley 1437 de 2011.

El titular se compromete a presentar y/o actualizar la información relacionada con los siguientes aspectos, con una periodicidad máxima de seis (6) meses, y en la medida en que los nuevos datos estén disponibles:

2. Teniendo en cuenta los resultados de los estudios clínicos presentados, se deberán allegar nuevos resultados de estudios que evidencien la eficacia del tratamiento en la disminución de la mortalidad y en la necesidad de ventilación mecánica de pacientes con Covid-19 severo confirmado, bajo nuevas condiciones post pandemia (nuevas variantes, alto nivel de inmunidad de rebaño, “efecto cosecha”, entre otros).
3. En la medida que surjan más datos, presentar y/o actualizar periódicamente información sobre eficacia y seguridad del tratamiento con Tocilizumab para la enfermedad por coronavirus 2019 (Covid-19) severo confirmado en pacientes adultos hospitalizados que estén recibiendo corticosteroides sistémicos, necesiten oxigenoterapia o ventilación mecánica.
4. En la medida que surjan más datos, presentar y/o actualizar información sobre eficacia y seguridad en pacientes adultos hospitalizados con enfermedad por coronavirus 2019 (Covid-19) severo confirmado y con alto riesgo de complicaciones como úlcera intestinal o diverticulitis, tuberculosis, pacientes con Hepatopatía activa e insuficiencia hepática, entre otros.

Compromisos calidad:

El titular se compromete a presentar y/o actualizar la información relacionada con los siguientes aspectos, con una periodicidad máxima de seis (6) meses, y en la medida en que los nuevos datos estén disponibles:

1. Debe proporcionar de manera inmediata al INVIMA cualquier dato o recomendación adicional que se genere y sea relevante para garantizar la calidad del producto.
2. Debe reportarse al INVIMA, cualquier cambio en el proceso de fabricación, instalaciones, especificaciones de calidad y metodologías analíticas, así como cualquier desviación en el proceso de fabricación de la sustancia activa o del producto terminado; y los respectivos estudios de comparabilidad de ser necesarios.
3. Presentar la revisión anual de producto, así como, el mantenimiento del estado validado en la manufactura de la sustancia activa y producto terminado.
4. Presentar un informe detallado sobre los posibles cambios relacionados con el proceso de fabricación del principio activo y producto terminado analizados bajo un enfoque de riesgo en su impacto posible sobre la seguridad, eficacia y calidad del producto en consonancia con la Guía ICH Q5E. En caso de considerar adiciones de nuevas plantas fabricantes, u otros cambios, deberá incluirlos en el informe y protocolo de comparabilidad solicitado.
5. Allegar al expediente 20221606 los artes de material de envase y empaque ajustados con la información y el número ASUE aprobado en la presente resolución.

Compromisos farmacovigilancia:

República de Colombia
Ministerio de Salud y Protección Social
Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos – INVIMA

RESOLUCIÓN No. 2023032967 DE 21 de Julio de 2023
Por la cual se Otorga una Autorización Sanitaria de Uso de Emergencia
-ASUE-

El Director Técnico de la Dirección de Medicamentos y Productos Biológicos del Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos INVIMA delegado mediante Resolución 2012030820 del 19 de octubre de 2012, en ejercicio de las facultades Legales Conferidas en el Decreto 2078 de 2012, Decreto 1651 de 2022 y Ley 1437 de 2011.

1. Indicar si los cuestionarios de seguimiento de eventos adversos específicos descritos como farmacovigilancia de rutina serán aplicados en Colombia, de ser así, allegarlos en idioma español.
2. Allegar PSUR - PBRER vigente en un plazo no mayor a 2 meses.
3. En caso de presentarse actualización del PGR, realizar el sometimiento según lo establecido en la Resolución 213 de 2022.

ARTICULO QUINTO: PROHIBIR la promoción y publicidad, al igual que las existencias de muestras médicas o de obsequio del medicamento.

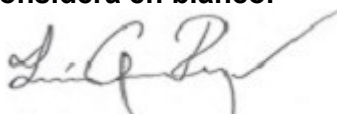
ARTICULO SEXTO: NOTIFICAR, por medios electrónicos, de conformidad con lo previsto en el Artículo 56 de la Ley 1437 del 2011, contra la presente resolución procede únicamente el Recurso de Reposición, que el interesado deberá interponer por el apoderado o Representante Legal, ante el Director Técnico de Medicamentos y Productos Biológicos del Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos INVIMA, dentro de los diez (10) días hábiles siguientes a su notificación, en los términos señalados en artículo 76 del Código de Procedimiento Administrativo y de lo Contencioso Administrativo Ley 1437 de 2011. La notificación quedará surtida a partir de la fecha y hora en que el administrado reciba el acto administrativo.

ARTICULO SÉPTIMO: La presente Resolución rige a partir de la fecha de su ejecutoria.

NOTIFIQUESE Y CUMPLASE

Se expide en Bogotá, D.C., el 21 de Julio de 2023

Este espacio, hasta la firma se considera en blanco.



LUIS GUILLERMO RESTREPO VELEZ
DIRECTOR TÉCNICO DE LA DIRECCIÓN DE MEDICAMENTOS Y PRODUCTOS BIOLÓGICOS