

ANNEXE I

RESUME DES CARACTERISTIQUES DU PRODUIT

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

RoActemra 20 mg/mL solution à diluer pour perfusion.

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Chaque mL de solution à diluer contient 20 mg de tocilizumab*.

Chaque flacon contient 80 mg de tocilizumab* dans 4 mL (20 mg/mL).

Chaque flacon contient 200 mg de tocilizumab* dans 10 mL (20 mg/mL).

Chaque flacon contient 400 mg de tocilizumab* dans 20 mL (20 mg/mL).

* anticorps monoclonal IgG1 humanisé dirigé contre le récepteur de l'interleukine-6 (IL-6) humaine, produit dans des cellules d'ovaire de hamster chinois (CHO) par technique de l'ADN recombinant.

Excipients à effet notoire :

Chaque flacon de 80 mg contient 0,10 mmol (2,21 mg) de sodium.

Chaque flacon de 200 mg contient 0,20 mmol (4,43 mg) de sodium.

Chaque flacon de 400 mg contient 0,39 mmol (8,85 mg) de sodium.

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Solution à diluer pour perfusion.

Solution transparente à opalescente, incolore à jaune pâle.

4. DONNEES CLINIQUES

4.1 Indications thérapeutiques

RoActemra, en association au méthotrexate (MTX), est indiqué pour :

- le traitement de la polyarthrite rhumatoïde (PR) active, sévère et évolutive chez les patients adultes non précédemment traités par MTX.
- le traitement de la PR active, modérée à sévère, chez les patients adultes qui ont présenté soit une réponse inadéquate, soit une intolérance à un précédent traitement par un ou plusieurs traitements de fond (DMARDs) ou par un ou plusieurs antagonistes du facteur de nécrose tumorale (anti-TNF).

Chez ces patients, RoActemra peut être utilisé en monothérapie en cas d'intolérance au MTX, ou lorsque la poursuite du traitement par MTX est inadaptée.

Il a été montré que RoActemra, en association avec le méthotrexate, réduit le taux de progression des dommages structuraux articulaires mesurés par radiographie et améliore les capacités fonctionnelles.

RoActemra est indiqué pour le traitement de la maladie à coronavirus 2019 (COVID-19) chez les adultes recevant une corticothérapie systémique et nécessitant une supplémentation en oxygène ou une ventilation mécanique.

RoActemra est indiqué pour le traitement de l'arthrite juvénile idiopathique systémique (AJIs) active chez les patients âgés de 2 ans et plus, qui ont présenté une réponse inadéquate à un précédent traitement par AINS et corticoïdes systémiques. RoActemra peut être utilisé en monothérapie (en cas d'intolérance au MTX ou lorsque le traitement par MTX est inadapté) ou en association au MTX.

RoActemra en association au méthotrexate (MTX) est indiqué pour le traitement de l'arthrite juvénile idiopathique polyarticulaire (AJIp : facteur rhumatoïde positif ou négatif et oligoarthritis étendue) chez les patients âgés de 2 ans et plus, qui ont présenté une réponse inadéquate à un précédent traitement par MTX. RoActemra peut être utilisé en monothérapie en cas d'intolérance au MTX, ou lorsque la poursuite du traitement par MTX est inadaptée.

RoActemra est indiqué dans le traitement du syndrome de relargage de cytokines (SRC) sévère ou menaçant le pronostic vital induit par les traitements par lymphocytes T à récepteur antigénique chimérique (CAR-T) chez l'adulte et chez l'enfant âgé de 2 ans et plus.

4.2 Posologie et mode d'administration

Le traitement doit être instauré par des professionnels de santé expérimentés dans le diagnostic et le traitement de la PR, de la COVID-19, de l'AJIs, de l'AJIp ou d'un SRC.

La Carte de Surveillance du Patient devra être remise à tous les patients traités par RoActemra.

Posologie

Patients atteints de PR

La posologie recommandée est de 8 mg/kg administrée une fois toutes les quatre semaines.

Des doses supérieures à 800 mg par perfusion ne sont pas recommandées chez des sujets ayant un poids supérieur à 100 kg (voir rubrique 5.2)

Des posologies supérieures à 1,2 g n'ont pas été évaluées dans les études cliniques (voir rubrique 5.1).

Adaptations posologiques en cas d'anomalies des paramètres biologiques (voir rubrique 4.4)

- Anomalies des enzymes hépatiques

Valeur des ALAT / ASAT	Conduite à tenir
> 1 à 3 x la limite supérieure de la normale (LSN).	<p>Modifier la dose du MTX associé, si approprié</p> <p>En cas d'augmentations persistantes dans cet intervalle, réduire la posologie de RoActemra à 4 mg/kg ou interrompre RoActemra jusqu'à la normalisation de l'alanine aminotransférase (ALAT) ou de l'aspartate aminotransférase (ASAT)</p> <p>Réinstaurer le traitement à la posologie de 4 mg/kg ou 8 mg/kg, en fonction de l'état clinique</p>
> 3 à 5 x LSN (confirmée par des dosages répétés, voir rubrique 4.4)	<p>Interrompre le traitement par RoActemra jusqu'à ce que les transaminases soient inférieures à 3 x LSN puis suivre les recommandations décrites ci-dessus pour les valeurs > 1 à 3 x LSN</p> <p>En cas d'augmentations persistantes > 3 x LSN, arrêter le traitement par RoActemra</p>
> 5 x LSN	Arrêter le traitement par RoActemra

- Diminution du nombre de neutrophiles

L'instauration du traitement par RoActemra n'est pas recommandée chez les patients présentant un nombre de neutrophiles inférieur à $2\,000 \times 10^6/L$.

Nombre de neutrophiles (cellules $\times 10^6/L$)	Conduite à tenir
> 1000	Maintenir la dose recommandée
500 < neutrophiles < 1000	Interrompre le traitement par RoActemra Lorsque les neutrophiles sont supérieurs à $1000 \times 10^6/L$, réinstaurer le traitement à la posologie de 4 mg/kg et l'augmenter à 8 mg/kg, si l'état clinique le permet
< 500	Arrêter le traitement par RoActemra

- Diminution du nombre de plaquettes

Numération plaquettaire (cellules $/\mu L$)	Conduite à tenir
50 000 < plaquettes < 100 000	Interrompre le traitement par RoActemra Lorsque les plaquettes sont supérieures à $100\,000/\mu L$, réinstaurer le traitement à la posologie de 4 mg/kg et l'augmenter à 8 mg/kg, si l'état clinique le permet
< 50 000	Arrêter le traitement par RoActemra

Patients atteints de la COVID-19

La posologie recommandée pour le traitement de la COVID-19 chez les patients recevant une corticothérapie systémique et nécessitant une supplémentation en oxygène ou une ventilation mécanique est une perfusion intraveineuse unique de 8 mg/kg administrée sur une durée de 60 minutes (voir rubrique 5.1). Si les signes cliniques ou les symptômes s'aggravent ou ne s'améliorent pas après la première dose, une perfusion supplémentaire de RoActemra 8 mg/kg peut être administrée. L'intervalle entre les deux perfusions doit être d'au moins 8 heures.

Des doses supérieures à 800 mg par perfusion ne sont pas recommandées chez des sujets ayant un poids supérieur à 100 kg (voir rubrique 5.2).

L'administration de RoActemra n'est pas recommandée chez les patients atteints de la COVID-19 présentant l'une des anomalies suivantes des paramètres biologiques :

Paramètre biologique	Valeur	Conduite à tenir
Enzyme hépatique	$\geq 10 \times \text{LSN}$	L'administration de RoActemra n'est pas recommandée.
Nombre de neutrophiles	< $1000 \text{ cellules} \times 10^6/L$	
Numération plaquettaire	< $50\,000 \times \text{cellules} /\mu L$	

Syndrome de relargage de cytokines (chez l'adulte et l'enfant)

La posologie recommandée pour le traitement d'un SRC est de 8 mg/kg chez les patients dont le poids est supérieur ou égal à 30 kg ou de 12 mg/kg chez les patients pesant moins de 30 kg. RoActemra est administré par perfusion intraveineuse d'une durée de 60 minutes et peut être administré seul ou en association avec des corticoïdes.

Si aucune amélioration clinique des signes et des symptômes du SRC n'apparaît après la première administration, il peut être administré jusqu'à 3 doses supplémentaires de RoActemra. L'administration de 2 doses consécutives doit être espacée d'au moins 8 heures. Il n'est pas recommandé d'utiliser des doses supérieures à 800 mg par perfusion chez les patients atteints d'un SRC.

Les patients atteints d'un SRC de formes sévères ou menaçant le pronostic vital, présentent fréquemment des cytopénies ou une élévation des ALAT ou ASAT en rapport avec le cancer sous-jacent, avant même la déplétion lymphocytaire induite par la chimiothérapie ou le SRC.

Populations spéciales

Population pédiatrique :

Patients atteints d'AJIs

La posologie recommandée chez les enfants âgés de 2 ans et plus est de 8 mg/kg toutes les 2 semaines chez les patients dont le poids est supérieur ou égal à 30 kg ou de 12 mg/kg toutes les 2 semaines chez les patients pesant moins de 30 kg. La dose doit être calculée en fonction du poids du patient à chaque administration. La dose ne sera modifiée qu'en cas de variation significative du poids du patient au cours du temps.

La tolérance et l'efficacité de RoActemra par voie intraveineuse n'ont pas été établies chez les enfants âgés de moins de 2 ans.

Des interruptions de traitement par tocilizumab sont recommandées chez les patients atteints d'AJIs en cas d'anomalies des paramètres biologiques, comme mentionnées dans les tableaux ci-dessous. Si cela est approprié, la dose du MTX associé et/ou des autres médicaments doit être modifiée ou ce(s) traitement(s) arrêté(s) et l'administration du tocilizumab interrompue jusqu'à l'évaluation de la situation clinique. De nombreuses situations pathologiques pouvant influencer les paramètres biologiques dans l'AJIs, la décision d'interrompre le traitement par tocilizumab en raison d'une anomalie des paramètres biologiques doit être basée sur l'évaluation médicale au cas par cas pour chaque patient.

- Anomalies des enzymes hépatiques

Valeur des ALAT / ASAT	Conduite à tenir
> 1 à 3 x la limite supérieure de la normale (LSN).	Modifier la dose du MTX associé, si approprié En cas d'augmentations persistantes dans cet intervalle, interrompre RoActemra jusqu'à la normalisation des ALAT/ASAT
> 3 à 5 x LSN	Modifier la dose du MTX associé, si approprié Interrompre le traitement par RoActemra jusqu'à ce que les transaminases soient inférieures à 3 x LSN puis suivre les recommandations décrites ci-dessus pour les valeurs > 1 à 3 x LSN
> 5 x LSN	Arrêter le traitement par RoActemra Dans l'AJIs, la décision d'interrompre le traitement par tocilizumab en raison d'une anomalie des paramètres biologiques doit être basée sur l'évaluation médicale au cas par cas pour chaque patient

- Diminution du nombre de neutrophiles

Nombre de neutrophiles (cellules x 10⁶/L)	Conduite à tenir
> 1000	Maintenir la dose recommandée
500 < neutrophiles < 1000	Interrompre le traitement par RoActemra Lorsque les neutrophiles sont supérieurs à 1000 x 10 ⁶ /L, réinstaurer le traitement par RoActemra
< 500	Arrêter le traitement par RoActemra Dans l'AJIs, la décision d'interrompre le traitement par tocilizumab en raison d'une anomalie des paramètres biologiques doit être basée sur l'évaluation médicale au cas par cas pour chaque patient

- Diminution du nombre de plaquettes

Numération plaquettaire (cellules /μL)	Conduite à tenir
50 000 < plaquettes < 100 000	Modifier la dose du MTX associé, si approprié Interrompre le traitement par RoActemra Lorsque les plaquettes sont supérieures à 100 000/ μ L, réinstaurer le traitement par RoActemra
< 50 000	Arrêter le traitement par RoActemra Dans l'AJIs, la décision d'interrompre le traitement par tocilizumab en raison d'une anomalie des paramètres biologiques doit être basée sur l'évaluation médicale au cas par cas pour chaque patient

Les données cliniques sont insuffisantes pour évaluer l'impact d'une réduction de la dose de tocilizumab chez les patients atteints d'AJIs présentant des anomalies des paramètres biologiques.

Les données disponibles suggèrent qu'une amélioration clinique est observée dans les 6 semaines suivant l'instauration du traitement par RoActemra. La poursuite du traitement doit être soigneusement reconsidérée chez les patients ne présentant aucune amélioration dans ce laps de temps.

Patients atteints d'AJIp

La posologie recommandée chez les enfants âgés de 2 ans et plus est de 8 mg/kg toutes les 4 semaines chez les patients dont le poids est supérieur ou égal à 30 kg ou de 10 mg/kg toutes les 4 semaines chez les patients pesant moins de 30 kg. La dose doit être calculée en fonction du poids du patient à chaque administration. La dose ne sera modifiée qu'en cas de variation significative du poids du patient au cours du temps.

La tolérance et l'efficacité de RoActemra par voie intraveineuse n'ont pas été établies chez les enfants âgés de moins de 2 ans.

Des interruptions de traitement par tocilizumab sont recommandées chez les patients atteints d’AJIp en cas d’anomalies des paramètres biologiques, comme mentionnées dans les tableaux ci-dessous. Si cela est approprié, la dose du MTX associé et/ou des autres médicaments doit être modifiée ou ce(s) traitement(s) arrêté(s) et l’administration du tocilizumab interrompue jusqu’à l’évaluation de la situation clinique. De nombreuses situations pathologiques pouvant influencer les paramètres biologiques dans l’AJIp, la décision d’interrompre le traitement par tocilizumab en raison d’une anomalie des paramètres biologiques doit être basée sur l’évaluation médicale au cas par cas pour chaque patient.

- Anomalies des enzymes hépatiques

Valeur des ALAT / ASAT	Conduite à tenir
> 1 à 3 x la limite supérieure de la normale (LSN).	Modifier la dose du MTX associé, si approprié En cas d’augmentations persistantes dans cet intervalle, interrompre RoActemra jusqu’à la normalisation des ALAT/ASAT
> 3 à 5 x LSN	Modifier la dose du MTX associé, si approprié Interrompre le traitement par RoActemra jusqu’à ce que les transaminases soient inférieures à 3 x LSN puis suivre les recommandations décrites ci-dessus pour les valeurs > 1 à 3 x LSN
> 5 x LSN	Arrêter le traitement par RoActemra Dans l’AJIp, la décision d’interrompre le traitement par tocilizumab en raison d’une anomalie des paramètres biologiques doit être basée sur l’évaluation médicale au cas par cas pour chaque patient

- Diminution du nombre de neutrophiles

Nombre de neutrophiles (cellules x 10 ⁶ /L)	Conduite à tenir
> 1000	Maintenir la dose recommandée
500 < neutrophiles < 1000	Interrompre le traitement par RoActemra Lorsque les neutrophiles sont supérieurs à 1000 x 10 ⁶ /L, réinstaurer le traitement par RoActemra
< 500	Arrêter le traitement par RoActemra Dans l’AJIp, la décision d’interrompre le traitement par tocilizumab en raison d’une anomalie des paramètres biologiques doit être basée sur l’évaluation médicale au cas par cas pour chaque patient

- Diminution du nombre de plaquettes

Numération plaquettaire (cellules / μ L)	Conduite à tenir
50 000 < plaquettes < 100 000	Modifier la dose du MTX associé, si approprié Interrompre le traitement par RoActemra Lorsque les plaquettes sont supérieures à 100 000/ μ L, réinstaurer le traitement par RoActemra
< 50 000	Arrêter le traitement par RoActemra Dans l'AJIp, la décision d'interrompre le traitement par tocilizumab en raison d'une anomalie des paramètres biologiques doit être basée sur l'évaluation médicale au cas par cas pour chaque patient

La réduction de la dose de tocilizumab en raison d'anomalies des paramètres biologiques n'a pas été étudiée chez les patients atteints d'AJIp.

Les données disponibles suggèrent qu'une amélioration clinique est observée dans les 12 semaines suivant l'instauration du traitement par RoActemra. La poursuite du traitement doit être soigneusement reconsidérée chez les patients ne présentant aucune amélioration dans ce laps de temps.

Patients âgés

Aucun ajustement posologique n'est nécessaire chez les patients âgés de plus de 65 ans.

Insuffisance rénale

Aucun ajustement posologique n'est nécessaire chez les patients présentant une insuffisance rénale légère. RoActemra n'a pas été étudié chez les patients présentant une insuffisance rénale modérée à sévère (voir rubrique 5.2). Chez ces patients, la fonction rénale devra être étroitement surveillée.

Insuffisance hépatique

RoActemra n'a pas été étudié chez les patients présentant une insuffisance hépatique. Par conséquent, aucune recommandation posologique ne peut être proposée.

Méthode d'administration

Après dilution, RoActemra doit être administré par perfusion intraveineuse d'une durée d'une heure chez les patients atteints de PR, d'AJIs, d'AJIp, d'un SRC et de la COVID-19.

Patients \geq 30 kg atteints de PR, d'AJIs, d'AJIp, d'un SRC et de la COVID-19

RoActemra doit être dilué pour atteindre un volume final de 100 mL à l'aide d'une solution de chlorure de sodium stérile apyrogène à 9 mg/mL (0,9 %) en respectant les règles d'asepsie.

Pour les instructions concernant la dilution du médicament avant administration, voir la rubrique 6.6.

Patients < 30 kg atteints d'AJIs, d'AJIp et d'un SRC

RoActemra doit être dilué pour atteindre un volume final de 50 mL à l'aide d'une solution de chlorure de sodium stérile apyrogène à 9 mg/mL (0,9 %) en respectant les règles d'asepsie.

Pour les instructions concernant la dilution du médicament avant administration, voir la rubrique 6.6.

En cas d'apparition de signes et symptômes de réaction liée à la perfusion, ralentir ou arrêter immédiatement la perfusion et administrer le traitement médicamenteux et/ou les soins de support appropriés, voir rubrique 4.4.

4.3 Contre-indications

Hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique 6.1.

Infections sévères ou actives, à l'exception de la COVID-19 (voir rubrique 4.4).

4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

Traçabilité

Afin d'améliorer la traçabilité des médicaments biologiques, le nom de spécialité et le numéro du lot du produit administré doivent être clairement inscrits dans le dossier du patient.

Patients atteints de PR, d'AJIs et d'AJIp

Infections

Des infections graves et parfois d'issue fatale ont été rapportées chez des patients recevant des immunosuppresseurs dont RoActemra (voir rubrique 4.8 Effets indésirables). Le traitement par RoActemra ne doit pas être instauré chez des patients atteints d'infections actives (voir rubrique 4.3). Si un patient développe une infection grave, l'administration de RoActemra doit être interrompue jusqu'à ce que celle-ci soit contrôlée (voir rubrique 4.8). Les professionnels de santé doivent prendre toutes les précautions nécessaires avant d'utiliser RoActemra chez des patients présentant des antécédents d'infections chroniques ou récidivantes ou des pathologies sous-jacentes (par exemple, diverticulite, diabète et pneumopathie interstitielle) prédisposant aux infections.

Il est recommandé de faire preuve de la plus grande vigilance vis-à-vis de la détection précoce des infections graves chez les patients recevant des traitements biologiques, dans la mesure où les signes et les symptômes d'inflammation aiguë peuvent être atténués, suite à la suppression de la réaction de phase aiguë. Les effets du tocilizumab sur la protéine C réactive (CRP), les neutrophiles et les signes et symptômes d'une infection doivent être pris en compte par le médecin lorsque celui-ci recherche une infection potentielle chez le patient. Il faut informer les patients (qui incluent de jeunes enfants atteints d'AJIs ou d'AJIp qui peuvent être moins capables de communiquer leurs symptômes) et les parents/tuteurs des enfants atteints d'AJIs ou d'AJIp, qu'ils doivent contacter immédiatement leur médecin si un symptôme quelconque suggérant une infection se manifeste, afin de pouvoir procéder à une évaluation rapide et à l'administration du traitement approprié.

Tuberculose

Comme cela est recommandé pour les autres traitements biologiques, un dépistage de la tuberculose doit être effectué chez les patients atteints de PR, d'AJIs et d'AJIp avant de commencer un traitement par RoActemra. Les patients présentant une tuberculose latente doivent être traités par antituberculeux avant l'instauration du traitement par RoActemra. Il est rappelé aux prescripteurs que les tests dermiques à la tuberculine et les tests sanguins de détection d'interféron gamma peuvent donner des faux-négatifs, en particulier chez les patients sévèrement malades ou immunodéprimés.

Les patients devront être informés de la nécessité de consulter un médecin si des signes ou des symptômes évoquant une tuberculose (par exemple toux persistante, amaigrissement/perte de poids, fébricule) apparaissent pendant ou après le traitement par RoActemra.

Réactivation virale

Des réactivations virales (par exemple virus de l'hépatite B) ont été rapportées sous biothérapies prescrites dans le cadre d'une PR. Dans les essais cliniques avec tocilizumab, les patients présentant ou ayant un antécédent d'hépatite virale ont été exclus.

Complications de diverticulite

Des complications de diverticulite à type de perforation diverticulaire ont été rapportées peu fréquemment avec RoActemra chez les patients atteints de PR (voir rubrique 4.8). RoActemra doit être utilisé avec précaution chez les patients présentant des antécédents d'ulcération intestinale ou de diverticulite. Les patients manifestant des symptômes pouvant suggérer une diverticulite compliquée, par exemple une douleur abdominale, une hémorragie et/ou un trouble inexplicé du transit intestinal avec fièvre doivent rapidement faire l'objet d'une évaluation afin d'identifier précocement une diverticulite, qui peut être associée à une perforation gastro-intestinale.

Réactions d'hypersensibilité

Des réactions graves d'hypersensibilité ont été rapportées en association avec une perfusion de RoActemra (voir rubrique 4.8). De telles réactions peuvent être plus sévères, voire potentiellement d'évolution fatale chez les patients qui ont présenté des réactions d'hypersensibilité lors des perfusions précédentes, même lorsque ceux-ci ont reçu une prémédication par corticoïdes et antihistaminiques. Un traitement adapté doit pouvoir être mis en œuvre immédiatement, en cas de survenue d'une réaction anaphylactique au cours du traitement par RoActemra. Si une réaction anaphylactique ou toute autre réaction grave d'hypersensibilité / réaction grave liée à la perfusion apparaît, la perfusion de RoActemra doit être immédiatement arrêtée et le traitement par RoActemra doit être définitivement arrêté.

Pathologie hépatique active et insuffisance hépatique

Le traitement par RoActemra, en particulier lorsqu'il est administré en association avec le MTX, peut être associé à des augmentations des transaminases hépatiques. Par conséquent, toutes les précautions doivent être prises lorsqu'un traitement par RoActemra est envisagé chez des patients présentant une pathologie hépatique active ou une insuffisance hépatique (voir rubriques 4.2 et 4.8).

Hépatotoxicité

Des augmentations transitoires ou intermittentes, légères à modérées, des transaminases hépatiques ont été rapportées fréquemment lors du traitement par RoActemra (voir rubrique 4.8). Une augmentation de la fréquence de ces élévations a été observée lorsque des médicaments potentiellement hépatotoxiques (par exemple, MTX) ont été utilisés en association avec RoActemra. En fonction de l'état clinique, d'autres tests de la fonction hépatique notamment la bilirubine doivent être envisagés.

Des cas graves de lésions hépatiques d'origine médicamenteuse, y compris des cas d'insuffisance hépatique aiguë, d'hépatite et d'ictère, ont été observés avec RoActemra (voir rubrique 4.8). Ces lésions hépatiques graves sont survenues entre 2 semaines à plus de 5 ans après le début du traitement par RoActemra. Des cas d'insuffisance hépatique ayant nécessité une transplantation hépatique ont été rapportés. Les patients doivent être incités à consulter immédiatement un médecin s'ils présentent des signes et des symptômes d'atteinte hépatique.

L'instauration d'un traitement par RoActemra doit être effectuée avec précaution chez les patients présentant des augmentations des ALAT ou ASAT $> 1,5 \times$ LSN. Chez les patients atteints de PR, AJIp et AJIs présentant une augmentation des ALAT ou ASAT $> 5 \times$ LSN, le traitement n'est pas recommandé.

Chez les patients atteints de PR, AJIp et AJIs, les ALAT/ASAT doivent être contrôlées toutes les 4 à 8 semaines pendant les 6 premiers mois du traitement et par la suite toutes les 12 semaines. Pour connaître les adaptations posologiques recommandées en fonction du taux des transaminases, y compris les règles d'arrêt du traitement par RoActemra, voir rubrique 4.2. En cas d'augmentations des ALAT ou ASAT > 3 à $5 \times$ LSN, confirmées par des dosages répétés, le traitement par RoActemra doit être interrompu.

Anomalies hématologiques

Des diminutions du nombre de neutrophiles et de plaquettes sont survenues après un traitement par tocilizumab à la dose de 8 mg/kg associé au MTX (voir rubrique 4.8). Le risque de neutropénie pourrait être plus élevé chez les patients précédemment traités par un anti-TNF.

L'instauration du traitement par RoActemra n'est pas recommandée chez les patients présentant un nombre de neutrophiles inférieur à $2\,000 \times 10^6/L$. L'instauration d'un traitement par RoActemra doit être envisagée avec précaution chez les patients présentant des diminutions du nombre de plaquettes ($< 100\,000/\mu L$). La poursuite du traitement n'est pas recommandée chez les patients atteints de PR, AJIs et AJIp présentant un nombre de neutrophiles $< 500 \times 10^6/L$ ou un nombre de plaquettes $< 50\,000/\mu L$.

Des neutropénies sévères peuvent être associées à un risque accru d'infections graves, bien qu'à ce jour il n'y ait pas de relation clairement établie entre la diminution du nombre de neutrophiles et la survenue d'infections graves dans les essais cliniques menés avec RoActemra.

Chez les patients atteints de PR, les neutrophiles et les plaquettes doivent être contrôlés 4 à 8 semaines après le début du traitement, et par la suite conformément aux pratiques cliniques habituelles. Pour connaître les adaptations posologiques recommandées en fonction du nombre de neutrophiles et de plaquettes, voir rubrique 4.2.

Chez les patients atteints d'AJIs et d'AJIp, les neutrophiles et les plaquettes doivent être contrôlés lors de la deuxième perfusion, et par la suite conformément aux bonnes pratiques cliniques, voir rubrique 4.2.

Paramètres lipidiques

Des augmentations des paramètres lipidiques, notamment le cholestérol total, le LDL-cholestérol, le HDL-cholestérol et les triglycérides ont été observées chez des patients traités par tocilizumab (voir rubrique 4.8). Chez la majorité des patients, il n'a pas été observé d'augmentation des indices d'athérogénicité, et les augmentations du cholestérol total ont répondu à un traitement par hypolipémiant.

Chez les patients atteints d'AJIs, d'AJIp et de PR, l'évaluation des paramètres lipidiques doit être effectuée 4 à 8 semaines après le début du traitement par RoActemra. Les patients doivent être contrôlés conformément aux recommandations de bonnes pratiques relatives à la prise en charge des dyslipidémies.

Affections neurologiques

Les médecins doivent rester vigilants vis-à-vis des symptômes de maladie démyélinisante du système nerveux central (SNC). Le risque de démyélinisation du SNC avec RoActemra est actuellement inconnu.

Affections malignes

Le risque de développement d'une affection maligne est augmenté chez les patients atteints de PR. Les médicaments immunomodulateurs peuvent augmenter le risque de développement d'une affection maligne.

Vaccinations

Les vaccins vivants et les vaccins vivants atténués ne doivent pas être administrés simultanément à un traitement par RoActemra, dans la mesure où la sécurité clinique n'a pas été établie. Dans une étude randomisée en ouvert, les patients adultes atteints de PR traités par RoActemra et MTX ont présenté une réponse efficace et comparable à celle observée chez les patients sous MTX seul, au vaccin pneumococcique polyosidique 23-valent et au vaccin tétanique. Il est recommandé que tous les patients, en particulier les patients atteints d'AJIs et d'AJIp, soient à jour de leurs vaccinations conformément aux recommandations vaccinales en vigueur avant de débiter un traitement par RoActemra. L'intervalle entre l'administration d'un vaccin vivant et le début du traitement par RoActemra doit respecter les recommandations vaccinales en vigueur concernant les médicaments immunosuppresseurs.

Risque cardio-vasculaire

Les patients atteints de PR sont exposés à une augmentation des risques de troubles cardio-vasculaires, et seraient susceptibles de présenter des facteurs de risque (par exemple, hypertension, hyperlipidémie) qui dans ce cas feront l'objet d'une prise en charge selon les recommandations en vigueur.

Association avec les anti-TNF

Il n'y a aucune expérience sur l'utilisation de RoActemra avec des anti-TNF ou d'autres traitements biologiques chez les patients atteints de PR, d'AJIs ou d'AJIp. L'utilisation de RoActemra n'est pas recommandée avec d'autres agents biologiques.

Sodium

Ce médicament contient 1,17 mmol (ou 26,55 mg) de sodium par dose maximale de 1 200 mg. A prendre en compte chez les patients suivant un régime hyposodé strict. Les doses inférieures à 1025 mg de ce médicament contiennent moins de 1 mmol de sodium (23 mg), c'est-à-dire qu'elles sont essentiellement « sans sodium ».

Patients atteints de la COVID-19

- L'efficacité de RoActemra dans le traitement des patients atteints de la COVID-19 ne présentant pas des taux de CRP élevés n'a pas été établie, voir rubrique 5.1.
- RoActemra ne doit pas être administré aux patients atteints de la COVID-19 ne recevant pas une corticothérapie systémique car une augmentation de la mortalité ne peut pas être exclue dans ce sous-groupe, voir rubrique 5.1.

Infections

Chez les patients atteints de la COVID-19, RoActemra ne doit pas être administré s'ils sont atteints d'une autre infection active sévère concomitante. Les professionnels de santé doivent faire preuve de prudence lorsqu'ils envisagent l'utilisation de RoActemra chez des patients présentant des antécédents d'infections récurrentes ou chroniques ou des pathologies sous-jacentes (tels qu'une diverticulite, un diabète et une pneumopathie interstitielle) pouvant prédisposer les patients aux infections.

Hépatotoxicité

Les patients hospitalisés atteints de la COVID-19 peuvent présenter des augmentations des taux d'ALAT ou d'ASAT. La défaillance multiviscérale avec atteinte hépatique est une complication reconnue de la COVID-19 sévère. La décision d'administrer le tocilizumab doit mettre en balance le bénéfice potentiel du traitement de la COVID-19 et les risques potentiels d'un traitement aigu par le tocilizumab. Chez les patients atteints de la COVID-19 présentant des augmentations des ALAT ou ASAT > 10 x LSN, l'administration d'un traitement par RoActemra n'est pas recommandée. Chez les patients COVID-19, les ALAT/ASAT doivent être contrôlées conformément aux pratiques cliniques standard en vigueur.

Anomalies hématologiques

L'administration du traitement n'est pas recommandée chez les patients atteints de la COVID-19 présentant un nombre de neutrophiles < $1 \times 10^9/L$ ou un nombre de plaquettes < $50 \times 10^3/\mu L$. La numération des neutrophiles et des plaquettes doit être surveillée conformément aux pratiques cliniques standard en vigueur, voir rubrique 4.2.

Population pédiatrique

Patients atteints d'AJIs

Le syndrome d'activation macrophagique (SAM) est une complication grave mettant en jeu le pronostic vital qui peut se développer chez les patients atteints d'AJIs. Dans les essais cliniques, le tocilizumab n'a pas été étudié chez des patients pendant un épisode de SAM actif.

4.5 Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions

Les études d'interaction n'ont été réalisées que chez l'adulte.

L'administration concomitante d'une dose unique de 10 mg/kg de tocilizumab en association avec du MTX à la dose de 10 à 25 mg une fois par semaine n'a eu aucun effet cliniquement significatif sur l'exposition au MTX.

L'analyse pharmacocinétique de population n'a mis en évidence aucun effet du MTX, ni des anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS), ni des corticoïdes sur la clairance du tocilizumab.

L'expression des isoenzymes hépatiques du CYP 450 est supprimée par des cytokines, comme l'IL-6, qui stimulent l'inflammation chronique. Par conséquent, l'expression des isoenzymes du CYP 450 peut être restaurée lors de la mise en place d'un traitement entraînant une inhibition puissante des cytokines, comme le tocilizumab.

Des études *in vitro* menées sur des cultures d'hépatocytes humains ont mis en évidence que l'IL-6 entraînait une réduction de l'expression des isoenzymes CYP1A2, CYP 2C9, CYP2C19 et CYP3A4. Tocilizumab normalise l'expression de ces isoenzymes.

Dans une étude conduite chez des patients atteints de PR, les concentrations de simvastatine (CYP 3A4) ont diminué de 57 %, une semaine après l'administration d'une dose unique de tocilizumab. Ces concentrations de simvastatine étaient similaires ou légèrement plus élevées que celles observées chez des sujets sains.

Lors de l'instauration ou lors de l'interruption d'un traitement par tocilizumab, les patients recevant des médicaments qui sont métabolisés par les isoenzymes CYP450 3A4, 1A2, ou 2C9 (par exemple, la méthylprednisolone, la dexaméthasone (avec un possible syndrome de sevrage pour les corticoïdes administrés par voie orale), l'atorvastatine, les inhibiteurs calciques, la théophylline, la warfarine, la phenprocoumone, la phénytoïne, la ciclosporine ou les benzodiazépines) nécessitant des ajustements individuels, doivent être contrôlés dans la mesure où la posologie peut devoir être augmentée afin de maintenir l'effet thérapeutique. Compte tenu de sa demi-vie d'élimination relativement longue ($t_{1/2}$), l'effet du tocilizumab sur l'activité des enzymes du CYP450 peut persister plusieurs semaines après l'arrêt du traitement.

4.6 Fécondité, grossesse et allaitement

Femmes en âge de procréer

Les femmes en âge de procréer doivent utiliser une contraception efficace pendant le traitement et jusqu'à 3 mois après son arrêt.

Grossesse

Il n'existe pas de données suffisamment pertinentes concernant l'utilisation du tocilizumab chez la femme enceinte. Une étude effectuée chez l'animal a mis en évidence une augmentation du risque d'avortement spontané / de mortalité embryonnaire et fœtale à des doses élevées (voir rubrique 5.3.). Le risque potentiel en clinique n'est pas connu.

RoActemra ne doit pas être utilisé pendant la grossesse à moins d'une nécessité absolue.

Allaitement

On ignore si le tocilizumab est excrété dans le lait maternel. L'excrétion du tocilizumab dans le lait n'a pas été étudié chez l'animal. Une décision concernant la poursuite ou l'interruption de l'allaitement ou la poursuite ou l'interruption du traitement par RoActemra doit être prise en tenant compte du bénéfice de l'allaitement pour l'enfant et de l'intérêt de RoActemra pour la mère.

Fécondité

Les données non cliniques disponibles ne suggèrent pas d'effet sur la fécondité sous traitement par tocilizumab.

4.7 Effets sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines

RoActemra a une influence mineure sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines (voir rubrique 4.8, sensations vertigineuses).

4.8 Effets indésirables

Résumé du profil de sécurité

Les effets indésirables rapportés le plus fréquemment (c'est-à-dire survenus chez $\geq 5\%$ des patients traités par tocilizumab en monothérapie ou en association avec un DMARD pour une PR, une AJIs, une AJIp et un SRC) ont été les suivants : infections des voies respiratoires supérieures, rhinopharyngite, céphalées, hypertension et augmentation des ALAT.

Les effets indésirables les plus graves ont été les infections graves, les complications de diverticulite et les réactions d'hypersensibilité.

Les effets indésirables les plus fréquemment rapportés (c'est-à-dire survenus chez $\geq 5\%$ des patients traités par tocilizumab pour la COVID-19) ont été les suivants : augmentation des transaminases hépatiques, constipation et infection des voies urinaires.

Les effets indésirables rapportés dans les essais cliniques et/ou depuis la commercialisation de RoActemra sur la base des déclarations spontanées, des cas issus de la littérature et des cas issus d'études non interventionnelles sont listés dans le Tableau 1 et dans le Tableau 2 par classes de systèmes d'organes MedDRA. Les catégories de fréquence correspondantes pour chaque effet indésirable sont basées sur la convention suivante : très fréquent ($\geq 1/10$) ; fréquent ($\geq 1/100$, $< 1/10$) ; peu fréquent ($\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$), rare ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1\ 000$) et très rare ($< 1/10\ 000$). Au sein de chaque groupe de fréquence, les effets indésirables sont présentés par ordre décroissant de gravité.

Patients atteints de PR

Le profil de tolérance du tocilizumab a été analysé au cours de 4 études contrôlées versus placebo (études II, III, IV et V), d'une étude contrôlée versus MTX (étude I) et de leur phase d'extension (voir rubrique 5.1).

La phase contrôlée en double-aveugle a duré 6 mois dans quatre études (études I, III, IV, V) et jusqu'à 2 ans dans une étude (étude II). Au cours des études contrôlées en double-aveugle, 774 patients ont reçu tocilizumab à la posologie de 4 mg/kg en association avec le MTX, 1 870 patients ont reçu tocilizumab à la posologie de 8 mg/kg en association avec le MTX ou un autre DMARD, et 288 patients ont reçu tocilizumab à la posologie de 8 mg/kg en monothérapie.

La population exposée à long terme inclut tous les patients ayant reçu au moins une dose de tocilizumab aussi bien dans la phase contrôlée en double-aveugle que dans la phase d'extension en ouvert des études. Parmi les 4009 patients de cette population, 3577 ont reçu un traitement pendant au moins 6 mois, 3296 pendant au moins un an, 2806 ont reçu un traitement pendant au moins 2 ans et 1222 pendant 3 ans.

Tableau 1. Liste des effets indésirables survenus chez des patients atteints de PR traités par tocilizumab en monothérapie ou en association avec le MTX ou un autre DMARD pendant la phase contrôlée en double-aveugle ou depuis la commercialisation.

Système organe Classe <u>MedDRA</u>	Fréquence des termes préférentiels			
	Très fréquent	Fréquent	Peu fréquent	Rare
Infections et infestations	Infections des voies respiratoires supérieures	Cellulite, pneumonie, herpès labial, zona	Diverticulite	
Affections hématologiques et du système lymphatique		Leucopénie, neutropénie, hypofibrinogénémi e		
Affections du système immunitaire				Réaction anaphylactique (fatale) ^{1,2,3}
Affections endocriniennes			Hypothyroïdie	
Troubles du métabolisme et de la nutrition	Hypercholestérolémie*		Hypertriglycéri-démie	
Affections du système nerveux		Céphalées, sensations vertigineuses		
Affections oculaires		Conjonctivite		
Affections vasculaires		Hypertension		
Troubles respiratoires, thoraciques et médiastinaux		Toux, dyspnée		
Affections gastro-intestinales		Douleur abdominale, ulcération buccale, gastrite	Stomatite, ulcère gastrique	
Affections hépatobiliaires				Lésion hépatique d'origine médicamenteuse , hépatite, ictère, Très rare : Insuffisance hépatique
Affections de la peau et du tissu sous-cutané		Rash, prurit, urticaire		Syndrome de Stevens-Johnson ³
Affections du rein et des voies urinaires			Néphrolithiase	
Troubles généraux et anomalies au site d'administration		Œdème périphérique, réactions d'hypersensibilité		

Système organe Classe <u>MedDRA</u>	Fréquence des termes préférentiels			
	Très fréquent	Fréquent	Peu fréquent	Rare
Investigations		Transaminases hépatiques augmentées, poids augmenté, bilirubine totale augmentée*		

*Ceci inclut des augmentations observées lors d'analyses de laboratoire réalisées en routine (se reporter au texte ci-dessous).

¹ Voir rubrique 4.3

² Voir rubrique 4.4

³ Cet effet indésirable n'a pas été observé dans les essais cliniques contrôlés mais a été identifié dans le cadre de la surveillance après commercialisation. La catégorie de fréquence a été estimée comme la limite supérieure de l'intervalle de confiance à 95% calculé sur la base du nombre total de patients exposés au tocilizumab au cours des essais cliniques.

Infections

Au cours des 6 mois des études contrôlées, le taux global d'infections rapportées avec tocilizumab 8 mg/kg plus DMARD a été de 127 événements pour 100 patients-années, par rapport à 112 événements pour 100 patients-années dans le groupe placebo plus DMARD. Dans la population exposée à long terme, le taux d'infections global avec RoActemra a été de 108 événements pour 100 patients-années.

Au cours des 6 mois des études cliniques contrôlées, le taux d'infections graves avec tocilizumab 8 mg/kg plus DMARD a été de 5,3 événements pour 100 patients-années par rapport à 3,9 événements pour 100 patients-années dans le groupe placebo plus DMARD. Dans l'étude en monothérapie, le taux d'infections graves a été de 3,6 événements pour 100 patients-années dans le groupe tocilizumab et de 1,5 événements pour 100 patients-années dans le groupe MTX.

Dans la population exposée à long terme, le taux global d'infections graves (bactériennes, virales et fongiques) a été de 4,7 événements pour 100 patients-années. Les infections graves rapportées, dont certaines d'issue fatale, ont été les suivantes : tuberculose active pouvant se présenter sous forme pulmonaire ou extrapulmonaire, infections pulmonaires invasives, dont candidose, aspergillose, coccidioidomycose et pneumocystose (*pneumocystis jirovecii*), pneumonie, cellulite, zona, gastro-entérite, diverticulite, septicémie et arthrite bactérienne. Des cas d'infections opportunistes ont été rapportés.

Pneumopathie interstitielle

Une fonction pulmonaire altérée peut augmenter le risque de développer une infection. Des cas de pneumopathies interstitielles (notamment pneumopathie inflammatoire et fibrose pulmonaire), dont certains d'évolution fatale, ont été rapportés depuis la commercialisation.

Perforation Gastro-intestinale

Pendant les 6 mois des études cliniques contrôlées, le taux global de perforation gastro-intestinale a été de 0,26 événements pour 100 patients-années sous tocilizumab. Dans la population exposée à long terme, le taux global de perforation gastro-intestinale a été de 0,28 événements pour 100 patients-année. Les cas de perforation gastro-intestinale sous tocilizumab ont été principalement rapportés comme complications de diverticulite, notamment péritonite purulente généralisée, perforation gastro-intestinale basse, fistule et abcès.

Réactions liées à la perfusion

Au cours des 6 mois des études cliniques contrôlées, des événements indésirables associés à la perfusion (événements survenus pendant ou dans les 24 heures suivant la perfusion) ont été rapportés chez 6,9 % des patients du groupe tocilizumab 8 mg/kg plus DMARD et 5,1 % des patients dans le groupe placebo plus DMARD. Les événements rapportés au cours de la perfusion ont été principalement des épisodes d'hypertension ; les événements rapportés au cours des 24 heures suivant la fin d'une perfusion ont été des céphalées et des réactions cutanées (rash, urticaire). Ces événements n'ont pas entraîné de modifications du traitement.

Le taux de réactions anaphylactiques (survenues chez un total de 8 patients sur 4 009, soit 0,2 %) a été plus élevé avec la posologie de 4 mg/kg qu'avec celle de 8 mg/kg. Des réactions d'hypersensibilité cliniquement significatives associées à tocilizumab et nécessitant l'interruption du traitement ont été rapportées chez un total de 56 patients sur 4 009 (soit 1,4 %) traités par tocilizumab au cours des études cliniques contrôlées et en ouvert. Ces réactions ont été généralement observées entre la deuxième et la cinquième perfusion de tocilizumab (voir rubrique 4.4). Une réaction anaphylactique d'évolution fatale a été rapportée lors d'un traitement par tocilizumab, après sa mise sur le marché (voir rubrique 4.4).

Immunogénicité

La présence d'anticorps anti-tocilizumab a été recherchée chez un total de 2 876 patients au cours des études cliniques contrôlées à 6 mois. Quarante-six patients (1,6 %) ont développé des anticorps anti-tocilizumab, parmi lesquels 6 ont présenté une réaction d'hypersensibilité médicalement significative ayant entraîné l'arrêt définitif du traitement chez 5 d'entre eux. Trente patients (1,1 %) ont développé des anticorps neutralisants.

Anomalies hématologiques

Neutrophiles

Au cours des 6 mois des études cliniques contrôlées, une diminution du nombre de neutrophiles inférieure à $1\ 000 \times 10^6/L$ a été observée chez 3,4 % des patients traités par tocilizumab 8 mg/kg plus DMARD par rapport à moins de 0,1 % des patients ayant reçu le placebo plus DMARD. Approximativement la moitié des patients ayant présenté un nombre de neutrophiles $< 1\ 000 \times 10^6/L$ ont développé cet effet indésirable dans les 8 semaines ayant suivi le début du traitement. Des diminutions inférieures à $500 \times 10^6/L$ ont été rapportées chez 0,3 % des patients recevant tocilizumab 8 mg/kg plus DMARD. Des infections ont été rapportées chez des patients présentant une neutropénie.

Pendant la phase contrôlée en double-aveugle et la période d'exposition à long terme, le mode et l'incidence de diminution du nombre de neutrophiles sont restés similaires à ce qui a été observé pendant les 6 mois des études cliniques contrôlées.

Plaquettes

Au cours des 6 mois des études cliniques contrôlées, une diminution de la numération plaquettaire inférieure à $100\ 000 /\mu L$ a été mise en évidence chez 1,7 % des patients recevant tocilizumab 8 mg/kg plus DMARD par rapport à moins de 1 % des patients sous placebo plus DMARD. Ces diminutions sont survenues sans événements hémorragiques associés.

Pendant la phase contrôlée en double-aveugle et la période d'exposition à long terme, le mode et l'incidence de diminution du nombre de plaquettes sont restés similaires à ce qui a été observé pendant les 6 mois des études cliniques contrôlées.

De très rares cas de pancytopenie ont été observés depuis la commercialisation.

Augmentation des transaminases hépatiques

Au cours des 6 mois des études cliniques contrôlées, des augmentations transitoires des ALAT et ASAT $> 3 \times LSN$ ont été observées chez 2,1 % des patients traités par tocilizumab 8 mg/kg par rapport à 4,9 % des patients sous MTX et chez 6,5 % des patients ayant reçu tocilizumab 8 mg/kg plus DMARD, par rapport à 1,5 % des patients sous placebo plus DMARD.

L'adjonction de médicaments potentiellement hépatotoxiques (par exemple, MTX) au tocilizumab en monothérapie a majoré la fréquence de ces augmentations. Des élévations des ALAT et ASAT $> 5 \times$ LSN ont été constatées chez 0,7 % des patients recevant tocilizumab en monothérapie et chez 1,4 % des patients traités par tocilizumab plus DMARD. La majorité de ces patients ont interrompu définitivement le traitement par tocilizumab. Pendant la phase contrôlée en double aveugle, les tests réalisés en routine ont objectivé une incidence de 6,2% de bilirubine non conjuguée, au-delà de la limite supérieure de la normale, chez les patients traités par tocilizumab 8 mg/kg plus DMARD. 5,8 % des patients ont présenté une augmentation de la bilirubine non conjuguée > 1 à $2 \times$ LSN et 0,4 % des patients une augmentation $> 2 \times$ LSN.

Pendant la phase contrôlée en double-aveugle et la période d'exposition à long terme, le mode et l'incidence de l'élévation des ALAT/ASAT sont restés similaires à ce qui a été observé pendant les 6 mois des études cliniques contrôlées.

Paramètres lipidiques

Au cours de la phase contrôlée de 6 mois des études cliniques, des élévations des paramètres lipidiques, tels que cholestérol total, triglycérides, LDL-cholestérol et/ou HDL-cholestérol, ont été rapportées fréquemment. Lors d'analyses de laboratoire réalisées en routine, environ 24% des patients recevant RoActemra dans les études cliniques ont présenté des élévations prolongées du cholestérol total $\geq 6,2$ mmol/L, et 15% ont présenté une élévation prolongée du LDL-cholestérol $\geq 4,1$ mmol/L. Les augmentations des paramètres lipidiques ont répondu à un traitement par hypolipémiant.

Pendant la phase contrôlée en double-aveugle et la période d'exposition à long terme, le mode et l'incidence de l'élévation des paramètres lipidiques sont restés similaires à ce qui a été observé pendant les 6 mois des études cliniques contrôlées.

Affections malignes

Les données cliniques sont insuffisantes pour évaluer l'incidence potentielle des affections malignes après une exposition au tocilizumab. Des évaluations de tolérance à long terme sont en cours.

Réactions cutanées

De rares cas de syndrome de Stevens-Johnson ont été rapportés depuis la commercialisation.

Patients atteints de COVID-19

L'évaluation des données de sécurité de RoActemra dans la COVID-19 est basée sur 3 essais randomisés, en double aveugle, contrôlés versus placebo (études ML42528, WA42380 et WA42511). Au total, 974 patients ont reçu RoActemra dans ces études. Le recueil des données de tolérance issues de RECOVERY est limité et n'est pas présenté ici.

Les effets indésirables suivants, listés par classes de systèmes d'organes MedDRA dans le Tableau 2, ont été définis à partir des événements survenus chez au moins 3 % des patients traités par RoActemra et plus fréquemment que chez les patients sous placebo dans la population évaluable pour les données de sécurité issues des études cliniques ML42528, WA42380 et WA42511 combinées.

Tableau 2 : Liste des effets indésirables¹ identifiés dans la population évaluable pour données de sécurité issues des études cliniques combinées de RoActemra chez des patients atteints de la COVID-19²

Classes de systèmes d'organes MedDRA	Très fréquent	Fréquent
Infections et infestations		Infection des voies urinaires
Troubles du métabolisme et de la nutrition		Hypokaliémie
Affections psychiatriques		Anxiété, insomnie
Affections vasculaires		Hypertension
Affections gastro-intestinales		Constipation, diarrhée, nausées
Affections hépatobiliaires		Transaminases hépatiques augmentées

¹ Les patients sont comptabilisés une fois dans chaque catégorie quel que soit le nombre d'effets indésirables

² Ceci inclut les effets indésirables rapportés dans les études WA42511, WA42380 et ML42528

Description de certains effets indésirables

Infections

Dans la population évaluable pour les données de sécurité issues des études ML42528, WA42380 et WA42511 combinées, les taux d'infections/événements infectieux graves étaient équilibrés entre les patients atteints de la COVID-19 recevant le tocilizumab (30,3 %/18,6 %, n = 974) et le placebo (32,1 %/22,8 %, n = 483).

Le profil de sécurité observé dans le groupe de patients traités à l'inclusion par des corticoïdes systémiques était cohérent avec le profil de sécurité du tocilizumab dans la population générale, présenté dans le Tableau 2. Dans ce sous-groupe, des infections et des infections graves sont survenues chez respectivement 27,8 % et 18,1 % des patients traités par tocilizumab IV et chez respectivement 30,5 % et 22,9 % des patients recevant le placebo.

Anomalies des paramètres biologiques

L'incidence des anomalies de paramètres biologiques a généralement été similaire entre les patients atteints de la COVID-19 ayant reçu une ou deux doses de RoActemra IV et ceux ayant reçu le placebo dans les essais randomisés, en double aveugle, contrôlés versus placebo, à quelques exceptions près. Les diminutions des nombres de plaquettes et de neutrophiles et les augmentations des ALAT et ASAT ont été plus fréquentes parmi les patients recevant RoActemra IV versus placebo (voir rubriques 4.2 et 4.4).

Patients atteints d'AJIp et AJIs

Le profil de tolérance du tocilizumab dans la population pédiatrique est résumé dans les sections AJIp et AJIs ci-dessous. En général, le profil des effets indésirables chez les patients atteints d'AJIp et d'AJIs a été similaire à celui observé chez les patients atteints de PR, voir rubrique 4.8.

Les effets indésirables rapportés chez les patients atteints d'AJIp et d'AJIs traités par tocilizumab sont listés dans le Tableau 3 et présentés par système organe classe MedDRA. La catégorie de fréquence correspondante pour chaque effet indésirable répond à la convention suivante : très fréquent ($\geq 1/10$) ; fréquent ($\geq 1/100$, $< 1/10$) ; peu fréquent ($\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$).

Tableau 3. Liste des effets indésirables survenus dans les essais cliniques chez des patients atteints d'AJIs et d'AJIp traités par tocilizumab en monothérapie ou en association avec le MTX

Système organe classe MedDRA	Terme préférentiel	Fréquence		
		Très fréquent	Fréquent	Peu fréquent
Infections et Infestations		Très fréquent	Fréquent	Peu fréquent
	Infections des voies respiratoires supérieures	AJIp, AJIs		
	Rhinopharyngite	AJIp, AJIs		
Affections du système nerveux				
	Céphalées	AJIp	AJIs	
Affections gastro-intestinales				
	Nausée		AJIp	
	Diarrhée		AJIp, AJIs	
Troubles généraux et anomalies au site d'administration				
	Réactions liées à la perfusion		AJIp ¹ , AJIs ²	
Investigations				
	Augmentation des transaminases hépatiques		AJIp	
	Diminution du nombre de neutrophiles	AJIs	AJIp	
	Diminution du nombre de plaquettes		AJIs	AJIp
	Augmentation du cholestérol		AJIs	AJIp

1. Chez les patients atteints d'AJIp, les réactions liées à la perfusion incluent notamment les événements suivants: céphalées, nausée et hypotension

2. Chez les patients atteints d'AJIs, les réactions liées à la perfusion incluent notamment les événements suivants : rash, urticaire, diarrhée, gêne épigastrique, arthralgie et céphalées

Patients atteints d'AJIp

Le profil de tolérance de RoActemra par voie intraveineuse dans l'AJIp a été étudié chez 188 patients âgés de 2 à 17 ans. L'exposition totale était de 184,4 patients-années. La fréquence des effets indésirables rapportés chez les patients atteints d'AJIp est précisée dans le Tableau 3. Le profil d'effets indésirables chez les patients atteints d'AJIp a été similaire à celui observé chez les patients atteints de PR et d'AJIs, voir rubrique 4.8. Par rapport à la population adulte PR, les événements suivants, rhinopharyngite, céphalées, nausée et diminution du nombre de neutrophiles, ont été rapportés plus fréquemment chez les patients atteints d'AJIp. L'augmentation du cholestérol a été rapportée moins fréquemment chez les patients atteints d'AJIp que chez les adultes atteints de PR.

Infections

Le taux d'infections dans l'ensemble de la population exposée au tocilizumab a été de 163,7 pour 100 patients-années. Les effets indésirables les plus fréquents ont été des rhinopharyngites et des infections des voies respiratoires supérieures. Le taux d'infections graves a été numériquement supérieur chez les patients ayant un poids < 30 kg traités par tocilizumab 10 mg/kg (12,2 pour 100 patients-années) comparé à celui observé chez les patients ayant un poids ≥ 30 kg traités par tocilizumab 8 mg/kg (4,0 pour 100 patients-années). La fréquence des infections ayant conduit à une interruption de traitement a été également numériquement plus élevée chez les patients ayant un poids < 30 kg traités par tocilizumab 10 mg/kg (21,4%) comparée à celle observée chez les patients ayant un poids ≥ 30 kg traités par tocilizumab 8 mg/kg (7,6%).

Réactions liées à la perfusion

Chez les patients atteints d'AJIp, les réactions liées à la perfusion sont définies comme l'ensemble des événements survenus pendant ou dans les 24 heures suivant la perfusion. Dans l'ensemble de la population exposée au tocilizumab, 11 patients (5,9%) ont présenté des réactions liées à la perfusion au cours de la perfusion et 38 patients (20, 2%) dans les 24 heures suivant la perfusion. Les événements les plus fréquents survenus pendant la perfusion ont été : céphalées, nausées et hypotension, et ceux observés dans les 24 heures suivant la perfusion ont été : vertige et hypotension. En général, le type d'effets indésirables observés pendant ou dans les 24 heures suivant la perfusion a été similaire à celui observé chez les patients atteints de PR et d'AJIs, voir rubrique 4.8.

Aucune réaction d'hypersensibilité cliniquement significative associée au tocilizumab et nécessitant l'arrêt du traitement n'a été rapportée.

Immunogénicité

Un patient dans le groupe < 30 kg et traité par 10 mg/kg de tocilizumab a développé des anticorps anti-tocilizumab positifs, sans présenter de réaction d'hypersensibilité, et est sorti de l'étude.

Neutrophiles

La surveillance biologique de routine a montré une diminution du nombre de neutrophiles en dessous de $1\ 000 \times 10^6/L$ chez 3,7 % des patients exposés au tocilizumab.

Plaquettes

Au cours de la surveillance biologique de routine, une diminution de la numération plaquettaire en dessous de $50\ 000/\mu L$ sans saignement associé a été observée chez 1 % des patients exposés au tocilizumab.

Augmentation des transaminases hépatiques

Au cours de la surveillance biologique de routine, des augmentations des ALAT ou des ASAT $\geq 3 \times$ LSN ont été observées chez respectivement 3,7 % et < 1 % des patients exposés au tocilizumab.

Paramètres lipidiques

Au cours de la surveillance biologique de routine dans l'étude WA19977 menée avec RoActemra par voie intraveineuse, 3,4% et 10,4% des patients ont présenté respectivement une élévation du LDL-cholestérol ≥ 130 mg/dL et du cholestérol total ≥ 200 mg/dL quel que soit le moment pendant le traitement à l'étude.

Patients atteints d'AJIs

Le profil de tolérance de RoActemra par voie intraveineuse dans l'AJIs a été étudié chez 112 patients âgés de 2 à 17 ans. Dans la phase contrôlée en double aveugle de 12 semaines, 75 patients ont reçu un traitement par tocilizumab (8 mg/kg ou 12 mg/kg en fonction du poids). Après ces 12 semaines ou lors du passage à RoActemra des patients du groupe placebo en raison d'une aggravation de leur maladie, les patients ont été traités dans la phase d'extension en ouvert.

En général, le profil des effets indésirables chez les patients atteints d'AJIs a été similaire à celui observé chez les patients atteints de PR, voir rubrique 4.8. La fréquence des effets indésirables rapportés chez les patients atteints d'AJIs est précisée dans le Tableau 3. Par rapport à la population adulte PR, les patients atteints d'AJIs ont présenté une fréquence plus élevée de rhinopharyngite, diminution du nombre de neutrophiles, augmentation des transaminases hépatiques et diarrhée. L'augmentation du cholestérol a été rapportée moins fréquemment chez les patients atteints d'AJIs que chez les adultes atteints de PR.

Infections

Pendant la phase contrôlée de 12 semaines, le taux global d'infections a été de 344,7 pour 100 patients-années dans le groupe RoActemra par voie intraveineuse et de 287,0 pour 100 patients-années dans le groupe placebo. Pendant la phase d'extension en ouvert (partie II), le taux global d'infections est resté similaire, à 306,6 pour 100 patients-années.

Pendant la phase contrôlée de 12 semaines, le taux d'infections graves a été de 11,5 pour 100 patients-années dans le groupe RoActemra par voie intraveineuse. À un an, pendant la phase d'extension en ouvert, le taux global d'infections graves est resté stable à 11,3 pour 100 patients-années. Les infections graves rapportées ont été similaires à celles observées chez les patients atteints de PR, auxquelles s'ajoutent la varicelle et l'otite moyenne.

Réactions liées à la perfusion

Les réactions liées à la perfusion sont définies comme l'ensemble des événements survenus pendant ou dans les 24 heures suivant la perfusion. Pendant la phase contrôlée de 12 semaines, 4% des patients du groupe tocilizumab ont présenté des événements au cours de la perfusion. Un événement (œdème de Quincke) a été considéré comme grave et engageant le pronostic vital, et le patient a arrêté le traitement à l'étude.

Pendant la phase contrôlée de 12 semaines, 16 % des patients du groupe tocilizumab et 5,4% des patients du groupe placebo ont présenté un événement dans les 24 heures suivant la perfusion. Dans le groupe tocilizumab, les événements observés ont été notamment les suivants : rash, urticaire, diarrhée, gêne épigastrique, arthralgie et céphalées. L'un de ces événements, l'urticaire, a été considéré comme grave.

Des réactions d'hypersensibilité cliniquement significatives associées au tocilizumab et nécessitant l'arrêt du traitement ont été rapportées chez 1 patient sur 112 (< 1%) traités par tocilizumab pendant la phase contrôlée et la phase d'extension en ouvert de l'essai clinique.

Immunogénicité

La présence d'anticorps anti-tocilizumab a été recherchée chez l'ensemble des 112 patients à l'inclusion. Deux patients ont développé des anticorps anti-tocilizumab positifs, dont l'un a présenté une réaction d'hypersensibilité ayant entraîné sa sortie de l'étude. L'incidence de formation d'anticorps anti-tocilizumab pourrait être sous-estimée, en raison de l'interférence du tocilizumab avec le dosage des anticorps et de la concentration plus élevée de médicament observée chez l'enfant par rapport à l'adulte.

Neutrophiles

La surveillance biologique de routine au cours de la phase contrôlée de 12 semaines a montré une diminution du nombre de neutrophiles en dessous de $1\ 000 \times 10^6/L$ chez 7 % des patients du groupe tocilizumab et aucune diminution dans le groupe placebo.

Pendant la phase d'extension en ouvert, une diminution du nombre de neutrophiles en dessous de $1\ 000 \times 10^6/L$ a été observée chez 15 % des patients du groupe tocilizumab.

Plaquettes

La surveillance biologique de routine au cours de la phase contrôlée de 12 semaines a montré une diminution de la numération plaquettaire en dessous de $100\ 000/\mu L$ chez 3 % des patients du groupe placebo et 1 % du groupe tocilizumab.

Pendant la phase d'extension en ouvert, une diminution de la numération plaquettaire en dessous de $100\ 000/\mu L$ a été mise en évidence chez 3 % des patients du groupe tocilizumab, sans événements hémorragiques associés.

Augmentation des transaminases hépatiques

Pendant la surveillance biologique de routine au cours de la phase contrôlée de 12 semaines, des augmentations des ALAT ou des ASAT $\geq 3 \times$ LSN ont été observées chez respectivement 5 % et 3 % des patients du groupe tocilizumab, aucune dans le groupe placebo.

Pendant la phase d'extension en ouvert, des augmentations des ALAT ou des ASAT $\geq 3 \times$ LSN ont été observées chez respectivement 12 % et 4 % des patients du groupe tocilizumab.

Immunoglobulines G

Les taux d'IgG diminuent au cours du traitement. Une diminution jusqu'à la limite inférieure de la normale a été observée chez 15 patients à un moment donné de l'étude.

Paramètres lipidiques

Pendant la surveillance biologique de routine au cours de la phase contrôlée de 12 semaines (étude WA18221), 13,4% et 33,3% des patients ont présenté respectivement une élévation du LDL-cholestérol ≥ 130 mg/dL et du cholestérol total ≥ 200 mg/dL, quel que soit le moment pendant le traitement à l'étude.

Pendant la phase d'extension en ouvert (étude WA18221), 13,2% et 27,7% des patients ont présenté respectivement une élévation du LDL-cholestérol ≥ 130 mg/dL et du cholestérol total ≥ 200 mg/dL, quel que soit le moment pendant le traitement à l'étude.

Patients atteints d'un syndrome de relargage de cytokines

La tolérance du tocilizumab dans le SRC a été évaluée dans une analyse rétrospective des données provenant d'essais cliniques dans lesquels 51 patients ont été traités par tocilizumab par voie intraveineuse à la dose de 8 mg/kg (12 mg/kg pour les patients de moins de 30 kg) avec ou sans administration supplémentaire de corticoïdes à forte dose pour un SRC sévère ou menaçant le pronostic vital induit par un traitement par lymphocytes T à récepteur antigénique chimérique (CAR-T). Une dose de tocilizumab en médiane a été administrée (intervalle de 1 à 4 doses).

Déclaration des effets indésirables suspectés

La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration – voir [Annexe V](#).

4.9 Surdosage

Les données disponibles sur le surdosage de RoActemra sont limitées. Un cas de surdosage accidentel a été rapporté, au cours duquel un patient atteint de myélome multiple a reçu une dose unique de 40 mg/kg. Aucune réaction indésirable n'a été observée.

Aucune réaction indésirable grave n'a été observée chez des volontaires sains ayant reçu des doses uniques allant jusqu'à 28 mg/kg, bien qu'une neutropénie limitant la dose ait été observée.

Population pédiatrique

Aucun cas de surdosage n'a été rapporté dans la population pédiatrique.

5. PROPRIETES PHARMACOLOGIQUES

5.1 Propriétés pharmacodynamiques

Classe pharmacothérapeutique : Immunosuppresseurs, Inhibiteurs d'interleukine ; Code ATC : L04AC07.

Mécanisme d'action

Le tocilizumab se lie de manière spécifique aux récepteurs solubles et membranaires de l'IL-6 (sIL-6R et mL-6R). Il a été démontré que le tocilizumab inhibe la transmission du signal médié par les récepteurs sIL-6R et mL-6R. L'IL-6 est une cytokine pro-inflammatoire pléiotrope produite par un grand nombre de types cellulaires notamment les lymphocytes T et B, les monocytes et les fibroblastes. L'IL-6 participe à différents processus physiologiques, tels que l'activation des lymphocytes T, l'induction de la sécrétion d'immunoglobulines, l'induction de la synthèse des protéines hépatiques de la phase aiguë de l'inflammation et la stimulation de l'hématopoïèse. Le rôle

de l'IL-6 a été mis en évidence dans la pathogenèse d'un certain nombre de maladies, notamment les affections inflammatoires, l'ostéoporose et les néoplasies.

Effets pharmacodynamiques

Au cours des études cliniques chez des patients atteints de PR traités par tocilizumab, une diminution rapide de la CRP, de la vitesse de sédimentation, de la concentration sérique de la protéine amyloïde A et du fibrinogène a été observée. En relation avec ses effets sur les marqueurs de la phase aiguë de l'inflammation, le traitement par tocilizumab a été associé à une diminution du nombre de plaquettes en restant dans les valeurs normales. Les augmentations des concentrations en hémoglobine observées s'expliquent par le fait que tocilizumab diminue les effets induits par l'IL-6 sur la production d'hepcidine, et augmente ainsi la disponibilité du fer. Chez les patients traités par tocilizumab, la normalisation du taux de CRP a été constatée dès la 2^{ème} semaine et maintenue tout au long du traitement.

Chez les sujets sains ayant reçu du tocilizumab à des posologies comprises entre 2 et 28 mg/kg, le nombre absolu de neutrophiles a diminué jusqu'à leur plus bas niveau entre 3 et 5 jours suivant l'administration. Par la suite, ce nombre est revenu à une valeur normale de manière dose-dépendante. Les patients atteints de polyarthrite rhumatoïde ont montré une évolution similaire du nombre absolu de neutrophiles après l'administration du tocilizumab (voir rubrique 4.8).

Chez les patients atteints de COVID-19 ayant reçu une dose de tocilizumab 8 mg/kg administrée par voie intraveineuse, la normalisation du taux de CRP a été constatée dès le jour 7.

Patients atteints de PR

Efficacité et sécurité clinique

L'efficacité du tocilizumab sur le soulagement des signes et des symptômes de la PR a été évaluée au cours de cinq études multicentriques randomisées en double aveugle. Les études I à V ont inclus des patients âgés d'au moins 18 ans présentant une PR active diagnostiquée selon les critères du Collège américain de rhumatologie (*American College of Rheumatology*, ACR), et qui présentaient au moins huit articulations douloureuses et six articulations gonflées à l'inclusion.

Dans l'étude I, le tocilizumab a été administré par voie intraveineuse toutes les quatre semaines en monothérapie. Au cours des études II, III et V, le tocilizumab a été administré par voie intraveineuse toutes les quatre semaines en association avec le MTX et comparé à l'association d'un placebo et du MTX. Dans l'étude IV, le tocilizumab a été administré par voie intraveineuse toutes les 4 semaines en association avec un autre DMARD et comparé à un placebo associé à un autre DMARD. Le critère de jugement principal de chacune des cinq études a été la proportion de patients atteignant une réponse ACR 20 à la semaine 24.

L'étude I a évalué 673 patients n'ayant pas été traités par MTX au cours des six mois précédant la randomisation, et n'ayant pas interrompu un précédent traitement par MTX à la suite d'effets toxiques cliniquement importants ou d'une absence de réponse. La majorité des patients (67 %) étaient naïfs de MTX. Le tocilizumab a été administré toutes les quatre semaines en monothérapie à la posologie de 8 mg/kg. Le groupe de comparaison a reçu le MTX toutes les semaines (augmentation posologique de 7,5 mg à une dose maximale de 20 mg une fois par semaine au cours d'une période de huit semaines).

L'étude II, d'une durée de deux ans, comportant des analyses programmées aux semaines 24, 52, et 104, a évalué 1 196 patients ayant présenté une réponse clinique inadéquate au MTX. Les posologies de 4 ou 8 mg/kg de tocilizumab ou un placebo ont été administrés toutes les quatre semaines en aveugle pendant 52 semaines en association avec une dose stable de MTX (10 mg à 25 mg une fois par semaine). Après la semaine 52, tous les patients pouvaient recevoir en ouvert la posologie de 8 mg/kg de tocilizumab. Parmi les patients qui ont terminé l'étude et qui étaient randomisés dans le bras placebo + MTX, 86% d'entre eux ont reçu en ouvert 8mg/kg de tocilizumab au cours de la 2^{ème} année. Le critère de jugement principal à la semaine 24 a été la proportion de patients ayant atteint une réponse ACR 20. À la semaine 52 et à la semaine 104, les critères de jugement principaux ont été la prévention des lésions articulaires et l'amélioration des capacités fonctionnelles.

L'étude III a évalué 623 patients ayant présenté une réponse clinique inadéquate au MTX. Les posologies de 4 ou 8 mg/kg de tocilizumab ou un placebo ont été administrés toutes les quatre semaines, en association avec une dose stable de MTX (10 mg à 25 mg une fois par semaine).

L'étude IV a évalué 1 220 patients ayant présenté une réponse inadéquate à un ou plusieurs DMARDs. Une posologie de 8 mg/kg de tocilizumab ou un placebo a été administré toutes les quatre semaines en association avec une dose stable de DMARD.

L'étude V a évalué 499 patients qui avaient présenté une réponse clinique inadéquate ou qui étaient intolérants à un ou plusieurs antagonistes du facteur de nécrose tumorale (anti-TNF). Le traitement par anti-TNF a été interrompu avant la randomisation. Les posologies de 4 ou 8 mg/kg de tocilizumab ou un placebo ont été administrés toutes les quatre semaines en association avec une dose stable de MTX (10 mg à 25 mg une fois par semaine).

Réponse clinique

Dans toutes les études, les patients traités par tocilizumab à la posologie de 8 mg/kg ont présenté des taux de réponse ACR 20, 50 et 70 statistiquement significativement supérieurs à ceux rapportés avec le groupe contrôle à 6 mois (Tableau 4). Dans l'étude I, la supériorité du tocilizumab 8 mg/kg a été démontrée par rapport au MTX utilisé comme comparateur actif.

L'effet thérapeutique a été similaire chez les patients indépendamment du facteur rhumatoïde, de l'âge, du sexe, de la race, du nombre de traitements précédents ou de l'état de la maladie. Le délai d'apparition de la réponse a été rapide (dès la 2^{ème} semaine) et l'amplitude de la réponse a continué à augmenter au cours du traitement. Des réponses durables et continues ont été observées pendant plus de 3 ans dans les études d'extension en ouvert I-V.

Chez les patients traités par tocilizumab 8 mg/kg, des améliorations significatives ont été constatées pour toutes les composantes individuelles de la réponse ACR, notamment : nombre d'articulations douloureuses et gonflées ; évaluation globale par le patient et par le médecin ; scores de handicap fonctionnel ; évaluation de la douleur et CRP, par rapport aux patients recevant le placebo plus MTX ou d'autre DMARD dans toutes les études.

Les patients des études I à V avaient un score d'activité de la maladie (DAS28) moyen compris entre 6,5 et 6,8 à l'inclusion. Des diminutions significatives moyennes du score DAS28 par rapport à la valeur à l'inclusion, comprises entre - 3,1 et - 3,4, ont été observées chez les patients traités par tocilizumab, comparés au groupe contrôle (diminutions comprises entre - 1,3 et -2,1). La proportion de patients ayant atteint une rémission DAS28 (DAS28 < 2,6) à 24 semaines a été significativement supérieure chez les patients recevant le tocilizumab (28 à 34 %) par rapport aux patients du groupe contrôle (1 à 12%). Dans l'étude II, 65% des patients ont atteint une rémission DAS28 < 2,6 à 104 semaines, contre 48% à 52 semaines, et 33% à 24 semaines.

Dans une analyse poolée des études II, III et IV, les proportions de patients ayant atteint une réponse ACR 20, 50 ou 70 ont été significativement supérieures (respectivement 59 % contre 50 %, 37 % contre 27 %, et 18 % contre 11 %) dans le groupe du tocilizumab 8 mg/kg plus DMARD par rapport au groupe traité par le tocilizumab 4 mg/kg plus DMARD ($p < 0,03$). De même, la proportion de patients ayant atteint une rémission selon le score DAS28 (DAS28 < 2,6) a été significativement supérieure (respectivement 31 % contre 16 %) chez les patients recevant le tocilizumab 8 mg/kg plus DMARD par rapport aux patients recevant le tocilizumab 4 mg/kg plus DMARD ($p < 0,0001$).

Tableau 4. Réponses ACR lors des études contrôlées versus placebo / MTX / DMARD (% de patients)

Semaine	Étude I AMBITION		Étude II LITHE		Étude III OPTION		Étude IV TOWARD		Étude V RADIATE	
	TCZ 8 mg/kg	MTX	TCZ 8 mg/kg + MTX	PBO+ MTX	TCZ 8 mg/kg + MTX	PBO+ MTX	TCZ 8 mg/kg + DMARD	PBO+ DMARD	TCZ 8 mg/kg + MTX	PBO+ MTX
	N = 286	N = 284	N = 398	N = 393	N = 205	N = 204	N = 803	N = 413	N = 170	N = 158
ACR 20										
24	70 %***	52 %	56 %***	27 %	59 %***	26 %	61 %***	24 %	50 %***	10 %
52			56 %***	25 %						
ACR 50										
24	44 %**	33 %	32 %***	10 %	44 %***	11 %	38 %***	9 %	29 %***	4 %
52			36 %***	10 %						
ACR 70										
24	28 %**	15 %	13 %***	2 %	22 %***	2 %	21 %***	3 %	12 %**	1 %
52			20 %***	4 %						

TCZ - Tocilizumab

MTX - Méthotrexate

PBO - Placebo

DMARD - traitement de fond

** - $p < 0,01$, TCZ vs PBO + MTX / DMARD

*** - $p < 0,0001$, TCZ vs PBO + MTX / DMARD

Réponse clinique majeure

Après 2 ans de traitement avec tocilizumab + MTX, 14 % des patients ont atteint une réponse clinique majeure (maintien d'une réponse ACR70 pendant 24 semaines ou plus).

Réponse radiographique

Dans l'étude II, chez les patients ayant présenté une réponse inadéquate au MTX, la réduction de la progression des dommages structuraux articulaires a été évaluée par radiographie et exprimée par le changement du score total de Sharp modifié par Genant et ses composants, le score d'érosion et le score de pincement articulaire. La réduction de la progression des dommages structuraux articulaires a été mise en évidence par un taux de progression radiographique significativement moindre chez les patients traités par tocilizumab comparé au groupe contrôle (Tableau 5).

Durant la phase d'extension en ouvert de l'étude II, l'inhibition de la progression des dommages structuraux articulaires chez les patients traités par tocilizumab + MTX a été maintenue durant la 2^{ème} année de traitement. La variation moyenne du score total de Sharp modifié par Genant entre l'inclusion et la semaine 104 a été significativement plus basse chez les patients randomisés dans le bras tocilizumab 8 mg/kg + MTX ($p < 0,0001$) que chez les patients randomisés dans le bras placebo + MTX.

Tableau 5. Changements radiographiques moyens au cours des 52 semaines de l'étude II

	PBO+ MTX (+TCZ à partir de la semaine 24) N = 393	TCZ 8 mg/kg + MTX N = 398
Score total de Sharp modifié par Genant	1,13	0,29 *
Score d'érosion	0,71	0,17 *
Score de pincement articulaire	0,42	0,12 **

PBO - Placebo

MTX - Méthotrexate

TCZ - Tocilizumab

* - $p \leq 0,0001$, TCZ vs PBO + MTX

** - $p < 0,005$, TCZ vs PBO + MTX

Après 1 an de traitement avec tocilizumab + MTX, 85% des patients (n=348) n'ont présenté aucune progression des dommages structuraux articulaires, définie par une modification du score total de Sharp de zéro ou moins, contre 67 % chez les patients sous placebo + MTX (n=290) ($p \leq 0,001$). Ces résultats restent similaires après 2 ans de traitement (83% ; n=353). Quatre-vingt-treize pour cent des patients (93% ; n=271) n'ont présenté aucune progression entre les semaines 52 et 104.

Résultats relatifs à l'état de santé et à la qualité de vie

Les patients traités par tocilizumab ont noté une amélioration de leurs capacités fonctionnelles dans les questionnaires d'auto-évaluation (questionnaire d'évaluation de l'état de santé (HAQ-DI), SF-36 et fatigue mesurée à l'aide des scores d'évaluation fonctionnelle du traitement de maladies chroniques (FACIT-Fatigue)). Des améliorations statistiquement significatives du HAQ-DI ont été observées chez les patients traités par RoActemra par rapport aux patients ayant reçu des DMARDs. Au cours de la phase en ouvert de l'étude II, l'amélioration de la capacité fonctionnelle a été maintenue jusqu'à 2 ans. A la semaine 52, la variation moyenne du HAQ-DI a été de -0,58 dans le bras tocilizumab 8 mg/kg + MTX, par rapport à -0,39 dans le bras placebo + MTX. La variation moyenne du HAQ-DI a été maintenue jusqu'à la semaine 104 dans le bras tocilizumab 8 mg/kg + MTX (-0,61).

Concentration en hémoglobine

Des augmentations statistiquement significatives des concentrations en hémoglobine ont été observées avec tocilizumab par rapport aux DMARDs ($p < 0,0001$) à la semaine 24. Les concentrations moyennes en hémoglobine ont augmenté dès la 2^{ème} semaine, et sont restées dans la limite de la normale jusqu'à la 24^{ème} semaine.

Tocilizumab versus adalimumab en monothérapie

L'étude VI (WA19924), étude de 24 semaines en double aveugle comparant le tocilizumab en monothérapie à l'adalimumab en monothérapie, a évalué 326 patients atteints de PR intolérants au MTX ou pour lesquels la poursuite du traitement par MTX était inappropriée (y compris ceux présentant une réponse inadéquate au MTX). Les patients du groupe tocilizumab ont reçu une perfusion intraveineuse (IV) de tocilizumab (8mg/kg) toutes les 4 semaines et une injection sous-cutanée (SC) de placebo toutes les 2 semaines. Les patients du groupe adalimumab ont reçu une injection SC d'adalimumab (40 mg) toutes les 2 semaines et une perfusion IV de placebo toutes les 4 semaines. Une efficacité supérieure statistiquement significative a été observée en faveur du tocilizumab versus adalimumab sur le contrôle de l'activité de la maladie de l'inclusion à la semaine 24, d'une part sur le critère de jugement principal, la variation moyenne du score DAS28, et d'autre part sur tous les critères secondaires (Tableau 6).

Tableau 6. Résultats d'efficacité pour l'étude VI (WA19924)

	ADA + Placebo (IV) N = 162	TCZ + Placebo (SC) N = 163	Valeur de p ^(a)
Critère de jugement principal – Variation moyenne à la Semaine 24 par rapport à l'inclusion			
DAS28 (moyenne ajustée)	-1,8	-3,3	
Différence sur les moyennes ajustées (IC à 95%)		-1,5 (-1,8, -1,1)	<0,0001
Critères secondaires – Pourcentage de répondeurs à la Semaine 24^(b)			
DAS28 < 2,6, n (%)	17 (10,5)	65 (39,9)	<0,0001
DAS28 ≤ 3,2, n (%)	32 (19,8)	84 (51,5)	<0,0001
Réponse ACR20, n (%)	80 (49,4)	106 (65,0)	0,0038
Réponse ACR50, n (%)	45 (27,8)	77 (47,2)	0,0002
Réponse ACR70, n (%)	29 (17,9)	53 (32,5)	0,0023

^a La valeur de p est ajustée sur la région et l'ancienneté de la PR pour tous les critères et sur la valeur à l'inclusion pour toutes les variables continues.

^b En cas de données manquantes, patients considérés comme non-répondeurs. La procédure de Bonferroni-Holm est utilisée pour les test multiples

Le profil global des événements indésirables cliniques était similaire entre tocilizumab et adalimumab. La proportion de patients présentant des événements indésirables graves était équilibrée entre les groupes de traitement (tocilizumab 11,7% versus adalimumab 9,9%). Les types d'effets indésirables dans le groupe tocilizumab étaient cohérents avec le profil de tolérance connu du tocilizumab, et la fréquence des effets indésirables rapportés était similaire à celle présentée dans le Tableau 1. Une incidence plus élevée des infections et infestations a été rapportée dans le bras tocilizumab (48% versus 42%), mais sans différence sur l'incidence des infections graves (3,1%). Les deux traitements ont induit le même type de modifications des paramètres biologiques (diminution du nombre de neutrophiles et de plaquettes, augmentation du taux des ALAT et ASAT ainsi que des lipides). Cependant, l'amplitude et la fréquence des modifications observées étaient plus importantes avec tocilizumab versus adalimumab. Quatre (2,5%) patients dans le groupe tocilizumab et deux (1,2%) patients dans le groupe adalimumab ont présenté une diminution du nombre de neutrophiles de grade CTC 3 ou 4. Onze (6,8%) patients dans le groupe tocilizumab et cinq (3,1%) patients dans le groupe adalimumab ont présenté une augmentation du taux d'ALAT de grade CTC 2 ou plus. L'augmentation moyenne du taux de LDL par rapport à l'inclusion était respectivement de 0,64 mmol/L (25 mg/dL) pour les patients du groupe tocilizumab et de 0,19 mmol/L (7 mg/dL) pour les patients du groupe adalimumab. La tolérance observée dans le groupe tocilizumab était cohérente avec le profil de tolérance connu du tocilizumab et aucun nouvel effet indésirable, ni effet indésirable inattendu, n'a été observé (voir Tableau 1).

PR récente, patients naïfs de MTX

L'étude VII (WA19926), d'une durée de 2 ans comportant une analyse primaire programmée à 52 semaines, a évalué 1162 patients adultes naïfs de MTX atteints de PR récente active, modérée à sévère (durée moyenne de la maladie \leq 6 mois). Environ 20% des patients avaient reçu un traitement préalable par DMARDs autre que MTX. Cette étude a évalué l'efficacité du tocilizumab 4 ou 8 mg/kg IV toutes les 4 semaines en association avec le MTX, du tocilizumab 8 mg/kg IV en monothérapie et du MTX en monothérapie dans la réduction des signes et symptômes et du taux de progression des dommages structuraux articulaires pendant 104 semaines. Le critère de jugement principal était la proportion de patients ayant atteint une rémission DAS28 (DAS28 < 2,6) à 24 semaines. Une proportion significativement supérieure de patients dans les groupes tocilizumab 8mg/kg + MTX et tocilizumab en monothérapie a répondu à ce critère de jugement principal comparée au MTX seul. Le groupe tocilizumab 8 mg/kg IV + MTX a également présenté des résultats statistiquement significatifs pour les principaux critères secondaires. Des réponses numériquement supérieures ont été observées dans le groupe tocilizumab 8mg/kg en monothérapie sur tous les critères secondaires d'évaluation, y compris les critères radiographiques, par rapport au groupe MTX seul. Dans cette étude, la rémission ACR/EULAR (Booléenne et Index) a aussi été analysée comme critères exploratoires prévus dans l'étude, avec des réponses supérieures observées dans les groupes tocilizumab. Les résultats de l'étude VII sont présentés dans le tableau 7.

Tableau 7. Résultats d'efficacité de l'étude VII (WA19926) chez les patients naïfs de MTX, atteints de PR récente

		TCZ 8 mg/kg + MTX N=290	TCZ 8 mg/kg + placebo N=292	TCZ 4 mg/kg + MTX N=288	Placebo + MTX N=287	
Critère de jugement principal						
Rémission DAS28						
	Semaine 24	n (%)	130 (44,8)***	113 (38,7)***	92 (31,9)	43 (15,0)
Critères secondaires principaux						
Rémission DAS 28						
	Semaine 52	ACR, n (%)	142 (49,0)***	115 (39,4)	98 (34,0)	56 (19,5)
	Semaine 24	ACR20, n (%)	216 (74,5)*	205 (70,2)	212 (73,6)	187 (65,2)
		ACR50, n (%)	165 (56,9)**	139 (47,6)	138 (47,9)	124 (43,2)
		ACR70, n (%)	112 (38,6)**	88 (30,1)	100 (34,7)	73 (25,4)
	Semaine 52	ACR20, n (%)	195 (67,2)*	184 (63,0)	181 (62,8)	164 (57,1)
		ACR50, n (%)	162 (55,9)**	144 (49,3)	151 (52,4)	117 (40,8)
		ACR70, n (%)	125 (43,1)**	105 (36,0)	107 (37,2)	83 (28,9)
HAQ-DI (Variation moyenne ajustée par rapport à l'inclusion)						
	Semaine 52		-0,81*	-0,67	-0,75	-0,64
Critères radiographiques (Variation moyenne par rapport à l'inclusion)						
	Semaine 52	mTSS	0,08***	0,26	0,42	1,14
		Score d'érosion	0,05**	0,15	0,25	0,63
		JSN	0,03	0,11	0,17	0,51
	Non-Progression Radiographique n (%) (Variation par rapport à l'inclusion du mTSS ≤0)		226 (83)‡	226 (82)‡	211 (79)	194 (73)
Critères exploratoires						
	Semaine 24:					
	Rémission ACR/EULAR Booléenne, n (%)	47 (18,4)‡	38 (14,2)	43 (16,7)‡	25 (10,0)	
	Rémission ACR/EULAR Index, n (%)	73 (28,5)‡	60 (22,6)	58 (22,6)	41 (16,4)	
	Semaine 52:					
	Rémission ACR/EULAR Booléenne, n (%)	59 (25,7)‡	43 (18,7)	48 (21,1)	34 (15,5)	
	Rémission ACR/EULAR Index, n (%)	83 (36,1)‡	69 (30,0)	66 (29,3)	49 (22,4)	

mTSS : Score total de Sharp modifié

JSN : Score de pincement articulaire

Toutes les comparaisons d'efficacité vs Placebo + MTX, ***p≤0,0001; **p<0,001; *p<0,05;

‡ p < 0,05 vs. Placebo + MTX, mais le critère était exploratoire (non inclus dans la hiérarchie de test statistique et n'a donc pas été utilisé pour les tests multiples)

Étude du groupe collaboratif RECOVERY (Randomised Evaluation of COVID-19 Therapy) chez les patients adultes hospitalisés atteints de COVID-19

RECOVERY était une vaste étude de plateforme, multicentrique, contrôlée, randomisée, en ouvert, conduite au Royaume-Uni afin d'évaluer l'efficacité et la tolérance de traitements potentiels chez les patients adultes hospitalisés atteints de COVID-19 sévère. Tous les patients éligibles recevaient les soins standards et ont fait l'objet d'une randomisation initiale (principale). Les patients éligibles pour l'essai présentaient une infection par le SARS-CoV-2 suspectée cliniquement ou confirmée en laboratoire et aucune contre-indication médicale à l'un des traitements. Les patients avec des manifestations cliniques de progression de la COVID-19 (définie comme une saturation en oxygène < 92 % à l'air ambiant ou la nécessité d'une oxygénothérapie et une CRP \geq 75 mg/L) étaient éligibles à une seconde randomisation afin de recevoir le tocilizumab par voie intraveineuse ou les soins standards seuls.

Des analyses de l'efficacité ont été réalisées dans la population en intention de traiter (ITT) composée de 4 116 patients randomisés, 2 022 patients dans le bras tocilizumab + soins standards et 2 094 patients dans le bras soins standards seuls. Les données démographiques et les caractéristiques de la maladie à l'inclusion dans la population ITT étaient bien équilibrées entre les bras de traitement. L'âge moyen des participants était de 63,6 ans (écart type [ET] 13,6 ans). La majorité des patients étaient de sexe masculin (67 %) et caucasiens (76 %). Le taux médian (intervalle) de la CRP était de 143 mg/L (75 à 982).

À l'inclusion, 0,2 % (n = 9) des patients n'étaient pas sous oxygénothérapie, 45 % des patients avaient besoin d'une oxygénothérapie à faible débit, 41 % des patients nécessitaient une ventilation non invasive ou d'une oxygénothérapie à fort débit et 14 % des patients avaient besoin d'une ventilation mécanique invasive ; 82 % recevaient des corticoïdes systémiques (définis comme étant les patients ayant débuté une corticothérapie systémique avant ou au moment de la randomisation). Les comorbidités les plus fréquentes étaient le diabète (28,4 %), les cardiopathies (22,6 %) et les pneumopathies chroniques (23,3 %).

Le critère principal d'évaluation était le délai de survenue du décès jusqu'au jour 28. Le hazard ratio comparant le bras tocilizumab + soins standards et le bras soins standards seuls a été de 0,85 (IC à 95 % : 0,76 à 0,94), un résultat statistiquement significatif (p = 0,0028). Les probabilités de décéder avant le 28ème ont été estimées à 30,7 % et 34,9 % dans les bras tocilizumab et soins standards seuls respectivement. La différence de risque a été estimée à -4,1 % (IC à 95 % : -7,0 % à -1,3 %), comme dans l'analyse principale. Le hazard ratio a été de 0,79 (IC à 95 % : 0,70 à 0,89) dans le sous-groupe pré-défini des patients recevant des corticoïdes systémiques à l'inclusion et de 1,16 (IC à 95 % : 0,91 à 1,48) dans le sous-groupe pré-défini des patients ne recevant pas de corticoïdes systémiques à l'inclusion.

Le délai médian de sortie de l'hôpital a été de 19 jours dans le bras tocilizumab + soins standards et de > 28 jours dans le bras soins standards seuls (hazard ratio [IC à 95 %] = 1,22 [1,12 à 1,33]).

Parmi les patients ne nécessitant pas de ventilation mécanique invasive à l'inclusion, la proportion de patients ayant eu besoin d'une ventilation mécanique ou étant décédés au jour 28 a été de 35 % (619/1 754) dans les bras tocilizumab + soins standards et de 42 % (754/1 800) dans le bras soins standards seuls (rapport de risque [IC à 95 %] = 0,84, [0,77 à 0,92] p < 0,0001).

Population pédiatrique

Patients atteints d'AJIs

Efficacité clinique

L'efficacité du tocilizumab pour le traitement de l'AJIs active a été évaluée au cours d'une étude de 12 semaines randomisée, en double aveugle, contrôlée versus placebo, en groupes parallèles comportant deux bras de traitement. Les patients inclus dans l'essai présentaient une maladie d'au moins 6 mois d'ancienneté et active, mais sans avoir fait de poussée aiguë nécessitant des doses de corticoïdes supérieures à 0,5 mg/kg d'équivalent prednisone. L'efficacité du tocilizumab dans le traitement du syndrome d'activation macrophagique n'a pas été étudiée.

Les patients (traités ou non par MTX) ont été randomisés (tocilizumab:placebo = 2:1) dans l'un des deux groupes de traitement suivants : 75 patients ont reçu des perfusions de tocilizumab toutes les deux semaines, soit de 8 mg/kg pour les patients ≥ 30 kg soit de 12 mg/kg pour les patients < 30 kg et 37 patients ont reçu des perfusions de placebo toutes les deux semaines. Une réduction de la dose de corticoïdes a été autorisée à partir de la sixième semaine pour les patients ayant atteint une réponse ACR70 pédiatrique. Les patients ont été traités dans la phase d'extension en ouvert à une posologie adaptée à leur poids, après 12 semaines ou lors de la mise sous tocilizumab des patients du groupe placebo en raison d'une aggravation de leur maladie.

Réponse clinique

Le critère de jugement principal était la proportion de patients présentant une amélioration d'au moins 30 % des critères de réponse ACR pour l'AJI (réponse ACR30 pédiatrique) à la semaine 12 avec une absence de fièvre (pas de température $\geq 37,5$ °C au cours des 7 jours précédents). Quarante-vingt-cinq pour cent (64/75) des patients traités par tocilizumab et 24,3 % (9/37) des patients sous placebo ont atteint ce critère de jugement principal, cette différence est très importante et statistiquement significative ($p < 0,0001$).

Les pourcentages de patients atteignant des réponses ACR 30, 50, 70 et 90 pédiatrique sont présentés dans le Tableau 8.

Tableau 8. Taux de réponse ACR pédiatrique à la semaine 12 (% patients)

Taux de réponse	Tocilizumab N = 75	Placebo N = 37
ACR 30 pédiatrique	90,7 % ¹	24,3 %
ACR 50 pédiatrique	85,3 % ¹	10,8 %
ACR 70 pédiatrique	70,7 % ¹	8,1 %
ACR 90 pédiatrique	37,3 % ¹	5,4 %

¹ $p < 0,0001$, tocilizumab par rapport au placebo

Effets systémiques

Chez les patients traités par tocilizumab, 85 % ayant présenté de la fièvre due à l'AJIs à l'inclusion n'en avaient plus (pas de température $\geq 37,5$ °C au cours des 14 jours précédents) à la semaine 12 versus 21 % des patients sous placebo ($p < 0,0001$).

La diminution de la douleur a été évaluée selon la modification de la moyenne ajustée de l'EVA douleur à 12 semaines de traitement. Une réduction de 41 points sur une échelle de 0 - 100 a été observée dans le groupe tocilizumab versus une réduction de 1 point pour les patients sous placebo ($p < 0,0001$).

Réduction de la dose de corticoïdes

Une réduction de la dose des corticoïdes était autorisée chez les patients atteignant une réponse ACR70 pédiatrique. Dix-sept (24 %) des patients traités par tocilizumab versus 1 (3 %) patient sous placebo ont pu réduire leur dose de corticoïdes d'au moins 20 % sans présenter par la suite de rechute (ACR30 pédiatrique) ou la survenue de symptômes systémiques à la semaine 12 ($p = 0,028$). Cette épargne de corticoïdes s'est poursuivie au cours de la phase d'extension et 44 patients ont arrêté les corticoïdes oraux à la semaine 44, tout en maintenant des réponses ACR pédiatrique.

Résultats relatifs à l'état de santé et à la qualité de vie

À la semaine 12, le pourcentage de patients traités par tocilizumab présentant une amélioration minimale cliniquement pertinente du score CHAQ-DI (questionnaire d'évaluation de l'état de santé chez l'enfant) (définie par une diminution du score total individuel $\geq 0,13$) était significativement plus élevé que chez les patients sous placebo, 77 % versus 19 % ($p < 0,0001$).

Paramètres biologiques

Cinquante patients sur soixante-quinze (67 %) traités par tocilizumab avaient un taux d'hémoglobine $< \text{LIN}$ à l'inclusion. Quarante (80 %) de ces patients ont présenté une correction de leur anémie (normalisation de l'hémoglobine) à la semaine 12, contre 2 patients sur 29 (7 %) sous placebo ayant présenté un taux d'hémoglobine $< \text{LIN}$ à l'inclusion ($p < 0,0001$).

Patients atteints d'AJIp

Efficacité clinique

L'efficacité du tocilizumab a été évaluée dans l'étude WA19977 menée en 3 phases, incluant une extension en ouvert chez des enfants atteints d'AJIp active. La première phase consistait en une phase initiale de 16 semaines de traitement actif par tocilizumab ($n=188$), suivie par la Phase II ($n=163$), à savoir une période de 24 semaines de traitement randomisé en double aveugle, contrôlé versus placebo, elle-même suivie par la Phase III, une période en ouvert de 64 semaines. Dans la Phase I, les patients ≥ 30 kg inclus dans l'essai ont reçu 4 doses de tocilizumab à la posologie de 8 mg/kg par voie intraveineuse toutes les 4 semaines. Les patients < 30 kg ont été randomisés dans la proportion 1 :1 pour recevoir du tocilizumab par voie intraveineuse soit à la posologie de 8 mg/kg soit de 10 mg/kg toutes les 4 semaines pendant 16 semaines (4 doses). Les patients ayant terminé la Phase I de l'étude et ayant obtenu au moins une réponse ACR30 pédiatrique à la semaine 16 (comparée à la valeur à l'inclusion) sont entrés dans la période en aveugle (Phase II) de l'étude. Dans la Phase II, les patients ont été randomisés dans la proportion 1 :1 soit sous tocilizumab (même dose que celle reçue dans la Phase I) soit sous placebo. Les patients ont été stratifiés en fonction de la prise concomitante de MTX et de la prise concomitante de corticoïdes. Chaque patient a poursuivi la Phase II de l'étude jusqu'à la semaine 40 ou jusqu'à ce qu'il ait présenté une poussée définie par une aggravation de 30% des critères ACR pédiatrique (par rapport à la semaine 16), justifiant le passage à un traitement de secours par tocilizumab (même dose que celle reçue dans la Phase I).

Réponse clinique

Le critère de jugement principal était la proportion de patients présentant une poussée ACR30 pédiatrique à la semaine 40, par rapport à la semaine 16. Quarante-huit pour cent (48,1%, 39/81) des patients traités par placebo ont présenté une poussée, comparés à 25,6 % (21/82) des patients traités par tocilizumab. Cette différence était statistiquement significative ($p=0,0024$).

A la fin de la première phase, les réponses ACR 30, 50, 70 et 90 pédiatrique ont été respectivement de 89,4%, 83,0%, 62,2% et 26,1%.

Durant la phase en double aveugle (Phase II), les pourcentages de patients atteignant des réponses ACR 30, 50 et 70 pédiatrique à la semaine 40, par rapport à l'inclusion sont présentés dans le tableau 9. Dans cette analyse statistique, les patients ayant eu une poussée (et ayant reçu le traitement de secours tocilizumab) pendant la Phase II ou étant sortis d'étude, ont été considérés comme non répondeurs. Une analyse supplémentaire des réponses ACR pédiatriques, prenant en compte les données observées à la semaine 40, indépendamment de la présence ou non d'une poussée, a montré que 95,1% des patients ayant reçu un traitement continu par tocilizumab ont obtenu au moins une réponse ACR 30 pédiatrique à la semaine 40.

Tableau 9. Taux de réponse ACR pédiatrique à la Semaine 40 par rapport à l'inclusion (% patients)

Taux de réponse	Tocilizumab N = 82	Placebo N = 81
ACR 30 pédiatrique	74,4%*	54,3 %*
ACR 50 pédiatrique	73,2 %*	51,9 %*
ACR 70 pédiatrique	64,6 %*	42,0 %*

* $p < 0,01$, tocilizumab versus placebo

Le nombre d'articulations actives a été significativement réduit par rapport à l'inclusion, chez les patients recevant du tocilizumab comparé au placebo (variation de la moyenne ajustée de -14,3 versus -11,4, $p=0,0435$). L'évaluation globale de l'activité de la maladie par le médecin, mesurée sur une échelle de 0 - 100 mm, a montré une réduction plus importante de l'activité de la maladie sous tocilizumab comparée au placebo (variation de la moyenne ajustée de -45,2 versus -35,2, $p=0,0031$).

La réduction de la moyenne ajustée de l'EVA douleur après 40 semaines de traitement par tocilizumab a été de 32,4 mm sur une échelle de 0 - 100 mm versus une réduction de 22,3 mm pour les patients sous placebo (réduction statistiquement significative ($p=0,0076$)).

Les taux de réponse ACR étaient numériquement plus faibles chez les patients ayant reçu au préalable un traitement biologique, tel que décrit dans le Tableau 10 ci-dessous.

Tableau 10. Patients présentant une poussée ACR30 pédiatrique et patients présentant une réponse ACR 30/50/70/90 pédiatrique à la semaine 40, en fonction de l'utilisation antérieure d'un traitement biologique (Population en intention de traiter (ITT) - Partie II de l'étude) (Nombre et proportion)

Utilisation antérieure d'un biologique	Placebo		TCZ	
	Oui (N = 23) n (%)	Non (N = 58) n (%)	Oui (N = 27) n (%)	Non (N = 55) n (%)
Poussée ACR30 pédiatrique	18 (78,3)	21 (36,2)	12 (44,4)	9 (16,4)
ACR 30 pédiatrique	6 (26,1)	38 (65,5)	15 (55,6)	46 (83,6)
ACR 50 pédiatrique	5 (21,7)	37 (63,8)	14 (51,9)	46 (83,6)
ACR 70 pédiatrique	2 (8,7)	32 (55,2)	13 (48,1)	40 (72,7)
ACR 90 pédiatrique	2 (8,7)	17 (29,3)	5 (18,5)	32 (58,2)

Les patients randomisés dans le bras tocilizumab ont eu moins de poussées ACR30 et des réponses ACR globales plus élevées que les patients recevant le placebo, indépendamment de l'utilisation préalable d'un traitement biologique.

Syndrome de relargage de cytokines

L'efficacité de RoActemra pour le traitement du SRC a été évaluée dans une analyse rétrospective des données provenant d'essais cliniques menés sur des traitements par lymphocytes T à récepteur antigénique chimérique (tisagenlecleucel et axicabtagène ciloleucel) dans des hémopathies malignes. Les patients évaluable ont reçu 8 mg/kg de tocilizumab (12 mg/kg pour les patients < 30 kg) avec ou sans administration supplémentaire de corticoïdes à forte dose pour un SRC sévère ou menaçant le pronostic vital. Seul le premier épisode de SRC a été inclus dans cette analyse. La population évaluable pour l'efficacité dans la cohorte tisagenlecleucel incluait 28 hommes et 23 femmes (51 patients au total) avec un âge moyen de 17 ans (intervalle de 3 à 68 ans). Le délai médian entre le début du SRC et la première dose de tocilizumab était de 3 jours (intervalle de 0 à 18 jours). La résolution du SRC a été définie comme l'absence de fièvre et d'utilisation de vasoconstricteurs pendant au moins 24 heures. Les patients étaient considérés comme des répondeurs si le SRC disparaissait dans les 14 jours suivant la première dose de tocilizumab, si pas plus de 2 doses de RoActemra étaient nécessaires et si aucun autre médicament que RoActemra et les corticoïdes n'était utilisé pour le

traitement. Trente-neuf patients (76,5 % ; IC 95 % : 62,5 %-87,2 %) ont été répondeurs. Dans une cohorte indépendante de 15 patients (âgés de 9 à 75 ans) atteints de SRC induit par l'acicabtagène ciloleucel, 53 % des patients ont été répondeurs.

L'Agence Européenne des Médicaments a accordé une dérogation à l'obligation de soumettre les résultats d'études réalisées avec RoActemra dans tous les sous-groupes de la population pédiatrique dans l'indication du syndrome de relargage de cytokines induit par les traitements par lymphocytes T à récepteur antigénique chimérique (CAR-T).

COVID-19

L'Agence Européenne des Médicaments a différé l'obligation de soumettre les résultats d'études réalisées avec RoActemra dans un ou plusieurs sous-groupes de la population pédiatrique dans le traitement de la COVID-19.

5.2 Propriétés pharmacocinétiques

Voie intraveineuse

Patients atteints de PR

Les propriétés pharmacocinétiques du tocilizumab ont été déterminées à l'aide d'une analyse pharmacocinétique de population menée sur une base de données regroupant 3552 patients atteints de PR traités par une perfusion d'une durée d'une heure de tocilizumab aux posologies de 4 ou 8 mg/kg administrées toutes les 4 semaines pendant 24 semaines, ou par une injection sous-cutanée de 162 mg de tocilizumab soit une fois par semaine soit toutes les deux semaines pendant 24 semaines.

Les paramètres suivants (valeurs moyennes attendues \pm SD) ont été estimés pour une dose de 8 mg/kg de tocilizumab administrée toutes les 4 semaines : à l'état d'équilibre l'AUC = 38000 ± 13000 h. μ g/mL, la C_{\min} = $15,9 \pm 13,1$ μ g/mL et la C_{\max} = $182 \pm 50,4$ μ g/mL. Les ratios d'accumulation pour l'AUC et la C_{\max} ont été faibles, respectivement de 1,32 et 1,09. Le ratio d'accumulation a été supérieur pour la C_{\min} (2,49), ce qui était attendu compte tenu de la contribution de la clairance non linéaire à des concentrations plus faibles. L'état d'équilibre a été atteint après la première administration pour la C_{\max} , et après 8 et 20 semaines respectivement pour l'AUC et la C_{\min} . L'AUC, la C_{\min} et la C_{\max} du tocilizumab ont augmenté avec l'augmentation de poids. Pour un poids \geq 100 kg, la valeur moyenne attendue (\pm SD) à l'état d'équilibre de l'AUC, la C_{\min} et la C_{\max} du tocilizumab étaient respectivement de 50000 ± 16800 μ g.h/mL, $24,4 \pm 17,5$ μ g/mL et $226 \pm 50,3$ μ g/mL ; ce qui est plus élevé que les valeurs moyennes observées dans la population de patients (indépendamment du poids) présentées ci-dessus. La courbe de dose-réponse du tocilizumab s'aplatit à des posologies plus élevées, signifiant des gains d'efficacité plus faibles à chaque augmentation de la concentration du tocilizumab, de sorte que des augmentations significatives de l'efficacité clinique n'aient pas été démontrées chez les patients traités avec du tocilizumab à une posologie supérieure à 800 mg. En conséquence, des doses supérieures à 800 mg par perfusion ne sont pas recommandées (voir rubrique 4.2).

Patients atteints de COVID-19

Les propriétés pharmacocinétiques du tocilizumab ont été caractérisées à l'aide d'une analyse pharmacocinétique de population menée sur une base de données regroupant 380 patients adultes atteints de COVID-19 dans l'étude WA42380 (COVACTA) et l'étude CA42481 (MARIPOSA), traités par une seule perfusion de 8 mg/kg de tocilizumab ou deux perfusions espacées d'au moins 8 heures. Les paramètres suivants (valeurs moyennes attendues \pm ET) ont été estimés pour une dose de 8 mg/kg de tocilizumab : aire sous la courbe sur 28 jours (ASC_{0-28}) = 18 312 (5 184) heure. μ g/mL, concentration au jour 28 ($C_{\text{jour}28}$) = 0,934 (1,93) μ g/mL et concentration maximale (C_{\max}) = 154 (34,9) μ g/mL. L' ASC_{0-28} , la $C_{\text{jour}28}$ et la C_{\max} , après deux doses de 8 mg/kg de tocilizumab espacées de 8 heures, ont également été estimées (valeurs moyennes attendues \pm ET) : respectivement 42 240 (11 520) heure. μ g/mL, 8,94 (8,5) μ g/mL et 296 (64,7) μ g/mL.

Distribution

Chez les patients atteints de PR, le volume central de distribution a été de 3,72 L, le volume périphérique de distribution a été de 3,35 L, ce qui a conduit à un volume de distribution à l'état d'équilibre de 7,07 L.

Chez les patients adultes atteints de COVID-19, le volume central de distribution a été de 4,52 L, le volume périphérique de distribution a été de 4,23 L, ce qui a conduit à un volume de distribution de 8,75 L.

Elimination

Après l'administration intraveineuse, le tocilizumab est éliminé de la circulation de manière biphasique, avec une phase de clairance linéaire et une phase de clairance non linéaire dépendante de la concentration. Chez les patients atteints de PR, la valeur de la clairance linéaire a été estimée à 9,5 mL/h. Chez les patients adultes atteints de COVID-19, la valeur de la clairance linéaire a été estimée à 17,6 mL/h chez les patients en catégorie 3 à l'inclusion sur l'échelle ordinale (OS 3, patients nécessitant une oxygénothérapie), 22,5 mL/h chez les patients en OS 4 à l'inclusion (patients nécessitant une oxygénothérapie à fort débit ou une ventilation non invasive), 29 mL/h chez les patients en OS 5 à l'inclusion (patients nécessitant une ventilation mécanique) et 35,4 mL/h chez les patients en OS 6 à l'inclusion (patients nécessitant une oxygénation par membrane extracorporelle (ECMO) ou une ventilation mécanique et un soutien organique supplémentaire). La clairance non linéaire, dépendante de la concentration, joue un rôle majeur aux concentrations faibles de tocilizumab. Lorsque la voie de la clairance non linéaire est saturée, à des concentrations plus élevées de tocilizumab, la clairance est principalement déterminée par la clairance linéaire.

Chez les patients atteints de PR, la demi-vie ($t_{1/2}$) de tocilizumab est dépendante de la concentration. A l'état d'équilibre, après une dose de 8 mg/kg administrée toutes les 4 semaines, la $t_{1/2}$ effective a diminué de 18 à 6 jours au fur et à mesure que les concentrations diminuent entre deux perfusions.

Chez les patients atteints de COVID-19, les concentrations sériques étaient inférieures à la limite de quantification 35 jours en moyenne après une seule perfusion de tocilizumab IV 8 mg/kg.

Linéarité

Les paramètres pharmacocinétiques du tocilizumab n'ont pas changé avec le temps. Une augmentation non proportionnelle à la dose de l'AUC et de la C_{\min} a été observée pour les posologies de 4 et 8 mg/kg administrées toutes les 4 semaines. La C_{\max} a augmenté proportionnellement à la dose. À l'état d'équilibre, l'AUC et la C_{\min} attendues ont été respectivement 3,2 fois et 30 fois supérieures avec 8 mg/kg par rapport à la posologie de 4 mg/kg.

Populations spéciales

Insuffisance rénale : Aucune étude spécifique concernant les effets de l'insuffisance rénale sur les propriétés pharmacocinétiques du tocilizumab n'a été effectuée. La plupart des patients de l'analyse pharmacocinétique de population présentaient une fonction rénale normale ou une insuffisance rénale légère. L'insuffisance rénale légère (clairance de la créatinine calculée avec la formule de Cockcroft-Gault < 80 mL/min et ≥ 50 mL/min) n'a pas eu d'impact sur les propriétés pharmacocinétiques de tocilizumab.

Insuffisance hépatique : Aucune étude spécifique concernant l'effet de l'insuffisance hépatique sur les propriétés pharmacocinétiques du tocilizumab n'a été effectuée.

Age, sexe et ethnicité : Les analyses pharmacocinétiques de population menées chez les patients atteints de PR et de COVID-19 ont montré que l'âge, le sexe et l'origine ethnique n'impactaient pas les propriétés pharmacocinétiques du tocilizumab.

Les résultats de l'analyse PK de population chez les patients atteints de COVID-19 ont confirmé que le poids corporel et la sévérité de la maladie sont deux covariables qui ont un impact important sur la clairance linéaire du tocilizumab.

Patients atteints d'AJIs :

Les propriétés pharmacocinétiques du tocilizumab ont été déterminées à l'aide d'une analyse pharmacocinétique de population menée sur une base de données de 140 patients atteints d'AJIs traités par 8 mg/kg en IV toutes les 2 semaines (patients \geq 30 kg), 12 mg/kg en IV toutes les 2 semaines (patients $<$ 30 kg), 162 mg en SC toutes les semaines (patients \geq 30 kg), 162 mg en SC tous les 10 jours ou toutes les 2 semaines (patients $<$ 30 kg).

Tableau 11. Moyenne prédictive \pm écart type des paramètres pharmacocinétiques à l'état d'équilibre après administration intraveineuse dans l'AJIs

Paramètres pharmacocinétiques de RoActemra	8 mg/kg toutes les 2 semaines \geq 30 kg	12 mg/kg toutes les 2 semaines moins de 30 kg
C_{\max} ($\mu\text{g/mL}$)	256 \pm 60,8	274 \pm 63,8
C_{\min} ($\mu\text{g/mL}$)	69,7 \pm 29,1	68,4 \pm 30,0
C_{moyenne} ($\mu\text{g/mL}$)	119 \pm 36,0	123 \pm 36,0
Accumulation C_{\max}	1,42	1,37
Accumulation C_{\min}	3,20	3,41
Accumulation C_{moyenne} ou AUC_{τ} *	2,01	1,95

* τ = 2 semaines pour les schémas d'administration par voie intraveineuse

Après administration intraveineuse, environ 90% de l'état d'équilibre a été atteint à la semaine 8 pour la dose de 12 mg/kg (patients pesant $<$ 30 kg) et pour la dose de 8 mg/kg (patients pesant \geq 30 kg) avec le schéma d'administration toutes les 2 semaines.

Chez les patients atteints d'AJIs, le volume central de distribution a été de 1,87 L et le volume périphérique de distribution a été de 2,14 L, ce qui a conduit à un volume de distribution à l'état d'équilibre de 4,01 L. La valeur de la clairance linéaire a été estimée à 5,7 mL/h dans l'analyse pharmacocinétique de population.

La demi-vie du tocilizumab chez les patients traités pour AJIs atteint 16 jours pour les deux catégories de poids corporel (8 mg/kg pour un poids \geq 30 kg ou 12 mg/kg pour un poids $<$ 30 kg) à la semaine 12.

Patients atteints d'AJIp :

Les propriétés pharmacocinétiques du tocilizumab chez les patients atteints d'AJIp ont été caractérisées par une analyse pharmacocinétique de population incluant 237 patients traités par 8 mg/kg par voie intraveineuse toutes les 4 semaines (patients pesant \geq 30 kg), 10 mg/kg par voie intraveineuse toutes les 4 semaines (patients pesant moins de 30 kg), 162 mg par voie sous-cutanée toutes les 2 semaines (patients pesant \geq 30 kg), ou 162 mg par voie sous-cutanée toutes les 3 semaines (patients pesant moins de 30 kg).

Tableau 12. Moyenne prédictive \pm écart type des paramètres pharmacocinétiques à l'état d'équilibre après administration intraveineuse dans l'AJIp

Paramètres pharmacocinétiques de RoActemra	8 mg/kg toutes les 4 semaines ≥ 30 kg	10 mg/kg toutes les 4 semaines moins de 30 kg
C_{max} ($\mu\text{g/mL}$)	183 \pm 42,3	168 \pm 24,8
C_{min} ($\mu\text{g/mL}$)	6,55 \pm 7,93	1,47 \pm 2,44
$C_{moyenne}$ ($\mu\text{g/mL}$)	42,2 \pm 13,4	31,6 \pm 7,84
Accumulation C_{max}	1,04	1,01
Accumulation C_{min}	2,22	1,43
Accumulation $C_{moyenne}$ ou AUC_{τ} *	1,16	1,05

* τ = 4 semaines pour les schémas d'administration par voie intraveineuse

Après administration intraveineuse, environ 90% de l'état d'équilibre a été atteint à la semaine 12 pour la dose de 10 mg/kg (poids < 30 kg) et à la semaine 16 pour la dose de 8 mg/kg (poids \geq 30 kg).

La demi-vie du tocilizumab chez les patients traités pour AJIp atteint jusqu'à 16 jours pour les deux catégories de poids corporel (8 mg/kg pour un poids \geq 30 kg ou 10 mg/kg pour un poids < 30 kg) à l'état d'équilibre.

5.3 Données de sécurité préclinique

Les données non cliniques issues des études conventionnelles de pharmacologie de sécurité, de toxicologie en administration répétée et de génotoxicité, n'ont pas révélé de risque particulier pour l'homme.

Aucune étude de cancérogénicité n'a été effectuée car les anticorps monoclonaux IgG1 ne sont pas considérés comme ayant un potentiel cancérogène intrinsèque.

Les données non-cliniques disponibles ont montré un effet de l'IL-6 sur la progression maligne et sur la résistance à l'apoptose de différents types de cancers. Ces données ne suggèrent pas l'existence d'un risque pour l'apparition ou la progression d'un cancer sous traitement par tocilizumab. En outre, aucune lésion proliférative n'a été observée au cours d'une étude de toxicité chronique de 6 mois menée chez le singe cynomolgus ou chez la souris déficiente en IL-6.

Les données non-cliniques disponibles ne suggèrent aucun effet sur la fertilité sous traitement par tocilizumab. Aucun effet sur les organes endocriniens et du système reproducteur n'a été mis en évidence au cours d'une étude de toxicité chronique chez le singe cynomolgus, et les capacités de reproduction n'ont pas été affectées chez des souris déficientes en IL-6. RoActemra administré à des singes cynomolgus au cours des phases précoces de la gestation n'a entraîné aucun effet toxique direct ou indirect sur la grossesse et le développement embryonnaire et fœtal. Cependant, une légère augmentation des avortements et de la mortalité embryonnaire et fœtale a été observée après une exposition systémique élevée (supérieure à 100 fois l'exposition chez l'homme) dans un groupe recevant une dose élevée de 50 mg/kg/jour, en comparaison avec les groupes contrôles ou recevant des doses plus faibles. Bien que l'IL-6 ne semble pas constituer une cytokine essentielle dans la croissance fœtale ou le contrôle immunologique de l'interface mère / fœtus, une relation entre cet effet et le tocilizumab ne peut pas être exclue.

Le traitement par un analogue murin n'a pas entraîné de toxicité chez la souris juvénile. En particulier, aucune altération n'a été observée en termes de croissance du squelette, de fonction immunitaire et de maturation sexuelle.

6. DONNEES PHARMACEUTIQUES

6.1 Liste des excipients

Saccharose
Polysorbate 80
Phosphate disodique dodécahydraté
Phosphate monosodique dihydraté
Eau pour préparations injectables

6.2 Incompatibilités

Ce médicament ne doit pas être mélangé avec d'autres médicaments à l'exception de ceux mentionnés dans la rubrique 6.6.

6.3 Durée de conservation

Flacon avant ouverture : 36 mois

Produit dilué : Après dilution, la solution pour perfusion préparée est physiquement et chimiquement stable dans une solution de chlorure de sodium à 9 mg/mL (0,9 %). Elle peut être conservée pendant 24 heures à 30 °C et jusqu'à 2 semaines au réfrigérateur (entre 2°C et 8°C).

Toutefois, du point de vue microbiologique, le produit doit être utilisé immédiatement. En cas d'utilisation non immédiate, les durées et les conditions de conservation après dilution relèvent de la seule responsabilité de l'utilisateur et ne devraient pas dépasser 24 heures à une température entre 2 °C et 8 °C, sauf si la dilution a été effectuée sous des conditions aseptiques contrôlées et validées.

6.4 Précautions particulières de conservation

Conserver le flacon au réfrigérateur (entre 2 °C et 8 °C). Ne pas congeler.

Conserver le flacon dans l'emballage extérieur à l'abri de la lumière.

Pour les conditions de conservation du médicament dilué, voir rubrique 6.3.

6.5 Nature et contenu de l'emballage extérieur

RoActemra est présenté en flacon (en verre de type I) muni d'un bouchon (caoutchouc butyle) contenant 4 mL, 10 mL ou 20 mL de solution à diluer. Boîtes de 1 et 4 flacons.

Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

6.6 Précautions particulières d'élimination et manipulation

Instructions pour la dilution avant l'administration

Les médicaments en administration parentérale doivent être inspectés visuellement afin de mettre en évidence la présence de particules ou d'un changement de coloration avant l'administration. Seules les solutions qui sont transparentes à opalescentes, incolores à jaune pâle et sans particules visibles doivent être diluées. Utiliser une aiguille et une seringue stériles pour la préparation de RoActemra.

Patients ≥ 30 kg atteints de PR, d'un SRC et patients atteints de la COVID-19

Retirer de la poche de perfusion de 100 mL, un volume de solution de chlorure de sodium à 9 mg/mL (0,9 %) stérile et apyrogène, identique au volume nécessaire de solution à diluer de RoActemra pour obtenir la posologie requise pour le patient, dans le respect des règles d'asepsie. La quantité nécessaire de solution à diluer de RoActemra (0,4 mL/kg) doit être prélevée à partir du flacon et diluée dans la poche de perfusion afin d'obtenir un volume final de 100 mL. Pour mélanger la solution, retourner doucement la poche de perfusion afin d'éviter la formation de mousse.

Utilisation dans la population pédiatrique

Patients ≥ 30 kg atteints d'AJIs, d'AJIp et d'un SRC

Retirer de la poche de perfusion de 100 mL, un volume de solution de chlorure de sodium à 9 mg/mL (0,9 %) stérile et apyrogène, identique au volume nécessaire de solution à diluer de RoActemra pour obtenir la posologie requise pour le patient, dans le respect des règles d'asepsie. La quantité nécessaire de solution à diluer de RoActemra (**0,4 mL/kg**) doit être prélevée à partir du flacon et diluée dans la poche de perfusion afin d'obtenir un volume final de 100 mL. Pour mélanger la solution, retourner doucement la poche de perfusion afin d'éviter la formation de mousse.

Patients < 30 kg atteints d'AJIs et d'un SRC

Retirer de la poche de perfusion de 50 mL, un volume de solution de chlorure de sodium à 9 mg/mL (0,9 %) stérile et apyrogène, identique au volume nécessaire de solution à diluer de RoActemra pour obtenir la posologie requise pour le patient, dans le respect des règles d'asepsie. La quantité nécessaire de solution à diluer de RoActemra (**0,6 mL/kg**) doit être prélevée à partir du flacon et diluée dans la poche de perfusion afin d'obtenir un volume final de 50 mL. Pour mélanger la solution, retourner doucement la poche de perfusion afin d'éviter la formation de mousse.

Patients < 30 kg atteints d'AJIp

Retirer de la poche de perfusion de 50 mL, un volume de solution de chlorure de sodium à 9 mg/mL (0,9 %) stérile et apyrogène, identique au volume nécessaire de solution à diluer de RoActemra pour obtenir la posologie requise pour le patient, dans le respect des règles d'asepsie. La quantité nécessaire de solution à diluer de RoActemra (**0,5 mL/kg**) doit être prélevée à partir du flacon et diluée dans la poche de perfusion afin d'obtenir un volume final de 50 mL. Pour mélanger la solution, retourner doucement la poche de perfusion afin d'éviter la formation de mousse.

RoActemra est seulement à usage unique.

Tout produit non utilisé ou déchet doit être éliminé conformément à la réglementation en vigueur.

7. TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE

Roche Registration GmbH
Emil-Barell-Strasse 1
79639 Grenzach-Wyhlen
Allemagne

8. NUMERO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE

EU/1/08/492/001
EU/1/08/492/002
EU/1/08/492/003
EU/1/08/492/004
EU/1/08/492/005
EU/1/08/492/006

9. DATE DE PREMIERE AUTORISATION/DE RENOUELEMENT DE L'AUTORISATION

Date de première autorisation: 16 Janvier 2009

Date de dernier renouvellement: 25 Septembre 2013

10. DATE DE MISE A JOUR DU TEXTE

Des informations détaillées sur ce médicament sont disponibles sur le site internet de l'Agence européenne des médicaments <http://www.ema.europa.eu/>.

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

RoActemra 162 mg solution injectable en seringue préremplie.

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Chaque seringue préremplie contient 162 mg de tocilizumab dans 0,9 mL.

Le tocilizumab est un anticorps monoclonal, humanisé recombinant de la sous-classe des immunoglobulines G1 (IgG1) dirigé contre les récepteurs solubles et membranaires de l'interleukine-6 humaine.

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Solution injectable en seringue préremplie.

Solution incolore à jaune pâle.

4. DONNEES CLINIQUES

4.1 Indications thérapeutiques

RoActemra, en association au méthotrexate (MTX), est indiqué pour :

- le traitement de la polyarthrite rhumatoïde (PR) active, sévère et évolutive chez les patients adultes non précédemment traités par MTX.
- le traitement de la PR active, modérée à sévère, chez les patients adultes qui ont présenté soit une réponse inadéquate, soit une intolérance à un précédent traitement par un ou plusieurs traitements de fond (DMARDs) ou par un ou plusieurs antagonistes du facteur de nécrose tumorale (anti-TNF).

Chez ces patients, RoActemra peut être utilisé en monothérapie en cas d'intolérance au MTX, ou lorsque la poursuite du traitement par MTX est inadaptée.

Il a été montré que RoActemra, en association avec le méthotrexate, réduit le taux de progression des dommages structuraux articulaires mesurés par radiographie et améliore les capacités fonctionnelles.

RoActemra est indiqué pour le traitement de l'arthrite juvénile idiopathique systémique (AJIs) active chez les patients âgés de 1 an et plus, qui ont présenté une réponse inadéquate à un précédent traitement par AINS et corticoïdes systémiques. RoActemra peut être utilisé en monothérapie (en cas d'intolérance au MTX ou lorsque le traitement par MTX est inadapté) ou en association au MTX.

RoActemra en association au méthotrexate (MTX) est indiqué pour le traitement de l'arthrite juvénile idiopathique polyarticulaire (AJIp : facteur rhumatoïde positif ou négatif et oligoarthrite étendue) chez les patients âgés de 2 ans et plus, qui ont présenté une réponse inadéquate à un précédent traitement par MTX.

RoActemra peut être utilisé en monothérapie en cas d'intolérance au MTX, ou lorsque la poursuite du traitement par MTX est inadaptée.

RoActemra est indiqué pour le traitement des patients adultes atteints d'arthérite à cellules géantes (ACG).

4.2 Posologie et mode d'administration

La formulation sous-cutanée de tocilizumab est administrée à l'aide d'une seringue préremplie à usage unique munie d'un dispositif de mise en sécurité de l'aiguille. Le traitement doit être instauré par des professionnels de santé expérimentés dans le diagnostic et le traitement de la PR, de l'AJIs, de l'AJIp et/ou de l'ACG. La première injection doit être effectuée sous la supervision d'un professionnel de santé qualifié. Un patient ou un parent/tuteur peut injecter lui-même RoActemra uniquement si le médecin le juge approprié, si le patient ou le parent/tuteur accepte un suivi médical adéquat et s'il a été bien formé à la technique d'auto-injection.

Les patients passant de la formulation intraveineuse à la formulation sous-cutanée doivent recevoir leur première dose sous-cutanée à la date prévue de la prochaine dose intraveineuse, sous la supervision d'un professionnel de santé qualifié.

La Carte de Surveillance du Patient devra être remise à tous les patients traités par RoActemra.

Le médecin devra évaluer l'aptitude du patient ou des parents/tuteurs à l'utilisation du traitement par voie sous-cutanée à domicile et les informer de la nécessité de prévenir un professionnel de santé avant l'administration de la dose suivante s'il présente des symptômes d'une réaction allergique. Les patients doivent consulter immédiatement un médecin s'ils présentent des symptômes de réactions allergiques graves (voir rubrique 4.4).

Posologie

PR

La posologie recommandée est de 162 mg une fois par semaine, administrée par voie sous-cutanée.

Les informations disponibles sont limitées quant au passage de la formulation intraveineuse de RoActemra à la formulation sous-cutanée à dose fixe de RoActemra. La fréquence d'administration d'une fois par semaine doit être respectée.

Les patients passant de la formulation intraveineuse à la formulation sous-cutanée doivent recevoir leur première administration sous-cutanée à la date prévue de la prochaine dose intraveineuse, sous la supervision d'un professionnel de santé qualifié.

ACG

La posologie recommandée est de 162 mg une fois par semaine, administrée par voie sous-cutanée, en association à une corticothérapie dégressive. RoActemra peut être utilisé seul après l'arrêt des corticoïdes.

RoActemra ne doit pas être utilisé en monothérapie pour traiter une rechute aiguë (voir rubrique 4.4).

Compte tenu de la nature chronique de l'ACG, le traitement au-delà de 52 semaines doit être déterminé selon l'activité de la maladie, le jugement médical et le choix du patient.

PR et ACG

Adaptations posologiques en cas d'anomalies des paramètres biologiques (voir rubrique 4.4)

- Anomalies des enzymes hépatiques

Valeur des ALAT / ASAT	Conduite à tenir
> 1 à 3 x la limite supérieure de la normale (LSN).	<p>Modifier la dose du DMARD (PR) ou des immunomodulateurs associés (ACG), si approprié.</p> <p>En cas d'augmentations persistantes dans cet intervalle, réduire la fréquence d'injection de RoActemra à une injection toutes les 2 semaines ou interrompre RoActemra jusqu'à la normalisation de l'alanine aminotransférase (ALAT) ou de l'aspartate aminotransférase (ASAT).</p> <p>Réinstaurer le traitement à la posologie d'une injection par semaine ou toutes les deux semaines, en fonction de l'état clinique.</p>
> 3 à 5 x LSN	<p>Interrompre le traitement par RoActemra jusqu'à ce que les transaminases soient inférieures à 3 x LSN puis suivre les recommandations décrites ci-dessus pour les valeurs > 1 à 3 x LSN.</p> <p>En cas d'augmentations persistantes > 3 x LSN (confirmées par des dosages répétés, voir rubrique 4.4), arrêter le traitement par RoActemra.</p>
> 5 x LSN	Arrêter le traitement par RoActemra.

- Diminution du nombre de neutrophiles

L'instauration du traitement par RoActemra n'est pas recommandée chez les patients présentant un nombre de neutrophiles inférieur à $2\,000 \times 10^6/L$.

Nombre de neutrophiles (cellules $\times 10^6/L$)	Conduite à tenir
> 1000	Maintenir la dose recommandée.
500 < neutrophiles < 1000	<p>Interrompre le traitement par RoActemra .</p> <p>Lorsque les neutrophiles sont supérieurs à $1000 \times 10^6/L$, réinstaurer le traitement à la posologie d'une injection toutes les 2 semaines et l'augmenter à une injection par semaine, si l'état clinique le permet.</p>
< 500	Arrêter le traitement par RoActemra.

- Diminution du nombre de plaquettes

Numération plaquettaire (cellules / μ L)	Conduite à tenir
50 000 < plaquettes < 100 000	Interrompre le traitement par RoActemra. Lorsque les plaquettes sont supérieures à 100 000/ μ L, réinstaurer le traitement à la posologie d'une injection toutes les 2 semaines et l'augmenter à une injection par semaine, si l'état clinique le permet.
< 50 000	Arrêter le traitement par RoActemra.

PR et ACG

Dose oubliée

Le patient doit être prévenu, qu'en cas d'oubli d'une injection sous-cutanée hebdomadaire de RoActemra, il doit reprendre l'injection à la prochaine date préalablement programmée, afin de respecter un intervalle minimum de 7 jours entre 2 injections.

En cas d'injection sous-cutanée toutes les 2 semaines de RoActemra, si le patient se rend compte de l'oubli dans les 7 jours suivant la date initialement prévue de l'injection, la dose oubliée doit être injectée immédiatement et les injections suivantes doivent être poursuivies aux dates initialement prévues.

Populations spéciales

Patients âgés :

Aucun ajustement posologique n'est nécessaire chez les patients âgés de plus de 65 ans.

Insuffisance rénale :

Aucun ajustement posologique n'est nécessaire chez les patients présentant une insuffisance rénale légère ou modérée. RoActemra n'a pas été étudié chez les patients présentant une insuffisance rénale sévère (voir rubrique 5.2). Chez ces patients, la fonction rénale devra être étroitement surveillée.

Insuffisance hépatique :

RoActemra n'a pas été étudié chez les patients présentant une insuffisance hépatique. Par conséquent, aucune recommandation posologique ne peut être proposée.

Population pédiatrique

La tolérance et l'efficacité de la formulation sous-cutanée de RoActemra n'ont pas été établies chez les enfants de moins de 1 an. Aucune donnée n'est disponible.

La dose ne sera modifiée qu'en cas de variation significative du poids du patient au cours du temps. RoActemra peut être utilisé en monothérapie ou en association au MTX.

Patients atteints d'AJIs :

La posologie recommandée chez les enfants âgés de plus de 1 an est de 162 mg une fois toutes les semaines chez les patients dont le poids est supérieur ou égal à 30 kg ou 162 mg une fois toutes les deux semaines chez les patients pesant moins de 30 kg. Les patients doivent avoir un poids minimum de 10 kg afin de recevoir RoActemra par voie sous-cutanée.

Patients atteints d'AJIp:

La posologie recommandée chez les enfants âgés de 2 ans et plus est de 162 mg une fois toutes les deux semaines chez les patients dont le poids est supérieur ou égal à 30 kg ou 162 mg une fois toutes les trois semaines chez les patients pesant moins de 30 kg.

Adaptations posologiques en cas d'anomalies des paramètres biologiques (AJIs et AJIp)

Si cela est approprié, la dose du MTX associé et/ou des autres médicaments doit être modifiée ou ce(s) traitement(s) arrêté(s) et l'administration du tocilizumab interrompue jusqu'à l'évaluation de la situation clinique. De nombreuses situations pathologiques pouvant influencer les paramètres biologiques dans l'AJIs ou l'AJIp, la décision d'interrompre le traitement par tocilizumab en raison d'une anomalie des paramètres biologiques doit être basée sur l'évaluation médicale au cas par cas pour chaque patient.

- Anomalies des enzymes hépatiques

Valeur des ALAT / ASAT	Conduite à tenir
> 1 à 3 x la limite supérieure de la normale (LSN).	Modifier la dose du MTX associé, si approprié En cas d'augmentations persistantes dans cet intervalle, interrompre RoActemra jusqu'à la normalisation des ALAT/ASAT
> 3 à 5 x LSN	Modifier la dose du MTX associé, si approprié Interrompre le traitement par RoActemra jusqu'à ce que les transaminases soient inférieures à 3 x LSN puis suivre les recommandations décrites ci-dessus pour les valeurs > 1 à 3 x LSN
> 5 x LSN	Arrêter le traitement par RoActemra Dans l'AJIs ou l'AJIp, la décision d'interrompre le traitement par tocilizumab en raison d'une anomalie des paramètres biologiques doit être basée sur l'évaluation médicale au cas par cas pour chaque patient

- Diminution du nombre de neutrophiles

Nombre de neutrophiles (cellules x 10⁶/L)	Conduite à tenir
> 1000	Maintenir la dose recommandée
500 < neutrophiles < 1000	Interrompre le traitement par RoActemra Lorsque les neutrophiles sont supérieurs à 1000 x 10 ⁶ /L, réinstaurer le traitement par RoActemra
< 500	Arrêter le traitement par RoActemra Dans l'AJIs ou l'AJIp, la décision d'interrompre le traitement par tocilizumab en raison d'une anomalie des paramètres biologiques doit être basée sur l'évaluation médicale au cas par cas pour chaque patient

- Diminution du nombre de plaquettes

Numération plaquettaire (cellules / μ L)	Conduite à tenir
50 000 < plaquettes < 100 000	Modifier la dose du MTX associé, si approprié Interrompre le traitement par RoActemra Lorsque les plaquettes sont supérieures à 100 000/ μ L, réinstaurer le traitement par RoActemra
< 50 000	Arrêter le traitement par RoActemra Dans l'AJIs ou l'AJIp, la décision d'interrompre le traitement par tocilizumab en raison d'une anomalie des paramètres biologiques doit être basée sur l'évaluation médicale au cas par cas pour chaque patient

La réduction de la fréquence d'administration de tocilizumab en raison d'anomalies des paramètres biologiques n'a pas été étudiée chez les patients atteints d'AJIs ou d'AJIp.

La tolérance et l'efficacité de la formulation sous-cutanée de RoActemra n'ont pas été établies chez les enfants à l'exception de l'AJIs ou l'AJIp.

Les données disponibles pour la formulation intraveineuse suggèrent qu'une amélioration clinique est observée dans les 12 semaines suivant le début du traitement par RoActemra. La poursuite du traitement doit être reconsidérée avec attention chez un patient ne présentant aucune amélioration dans ce délai.

Dose oubliée

Si un patient atteint d'AJIs oublie une injection sous-cutanée de RoActemra programmée toutes les semaines dans les 7 jours suivant la date prévue, la dose manquée doit être administrée à la prochaine date prévue. Si un patient oublie une injection sous-cutanée de RoActemra programmée toutes les 2 semaines dans les 7 jours suivant la date prévue, la dose manquée doit être administrée dès qu'il s'en aperçoit et la dose suivante devra être administrée à la date préalablement programmée.

Si un patient atteint d'AJIp oublie une injection sous-cutanée de RoActemra dans les 7 jours suivant la date prévue, la dose manquée doit être administrée dès qu'il s'en aperçoit et la dose suivante devra être administrée à la date préalablement programmée. Si un patient oublie une injection sous-cutanée de RoActemra au-delà de 7 jours suivant la date prévue ou s'il ne sait pas quand s'injecter RoActemra, il doit prendre contact avec son médecin ou son pharmacien.

Méthode d'administration

RoActemra est utilisé par voie sous-cutanée

Après une formation appropriée à la technique d'injection sous-cutanée, les patients peuvent s'auto-injecter RoActemra si leur médecin les considère aptes à le faire.

Le contenu (0,9 mL) d'une seringue préremplie doit être administré en totalité par injection sous-cutanée. Les sites d'injection recommandés (abdomen, cuisse et partie supérieure du bras) doivent être alternés et les injections ne doivent jamais être réalisées dans des grains de beauté, des cicatrices ou des zones où la peau est sensible, contusionnée, rouge, dure, ou non intacte.

La seringue préremplie ne doit pas être agitée.

Des instructions détaillées sur l'administration de RoActemra en seringue préremplie sont fournies dans la notice, voir rubrique 6.6.

4.3 Contre-indications

Hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique 6.1.

Infections sévères ou actives (voir rubrique 4.4).

4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

La forme pour administration sous-cutanée de RoActemra ne doit pas être utilisée par voie intraveineuse.

Dans l'AJIs, la forme pour administration sous-cutanée de RoActemra ne doit pas être utilisée chez l'enfant pesant moins de 10 kg.

Traçabilité

Afin d'améliorer la traçabilité des médicaments biologiques, le nom de spécialité et le numéro de lot du produit administré doivent être clairement inscrits dans le dossier du patient.

Infections

Des infections graves et parfois d'issue fatale ont été rapportées chez des patients recevant des immunosuppresseurs dont RoActemra (voir rubrique 4.8). Le traitement par RoActemra ne doit pas être instauré chez des patients atteints d'infections actives (voir rubrique 4.3). Si un patient développe une infection grave, l'administration de RoActemra doit être interrompue jusqu'à ce que celle-ci soit contrôlée (voir rubrique 4.8). Les professionnels de santé doivent prendre toutes les précautions nécessaires avant d'utiliser RoActemra chez des patients présentant des antécédents d'infections chroniques ou récidivantes ou des pathologies sous-jacentes (par exemple, diverticulite, diabète et pneumopathie interstitielle) prédisposant aux infections.

Il est recommandé de faire preuve de la plus grande vigilance vis-à-vis de la détection précoce des infections graves chez les patients recevant des immunosuppresseurs tels que RoActemra, dans la mesure où les signes et les symptômes d'inflammation aiguë peuvent être atténués, en raison de la suppression de la réaction de phase aiguë. Les effets du tocilizumab sur la protéine C réactive (CRP), les neutrophiles et les signes et symptômes d'une infection doivent être pris en compte par le médecin lorsque celui-ci recherche une infection potentielle chez le patient. Les patients (qui incluent de jeunes enfants atteints d'AJIs ou d'AJIp qui peuvent être moins capables de communiquer leurs symptômes) et les parents/tuteurs de patients atteints d'AJIs ou d'AJIp, doivent être informés de contacter immédiatement leur médecin si un symptôme quelconque suggérant une infection se manifeste, afin de pouvoir procéder à une évaluation rapide et à l'administration du traitement approprié.

Tuberculose

Comme cela est recommandé pour les autres traitements biologiques, un dépistage de la tuberculose doit être effectué chez tous les patients avant de commencer un traitement par RoActemra. Les patients présentant une tuberculose latente doivent être traités par antituberculeux avant l'instauration du traitement par RoActemra. Il est rappelé aux prescripteurs que les tests dermiques à la tuberculine et les tests sanguins de détection d'interféron gamma peuvent donner des faux-négatifs, en particulier chez les patients sévèrement malades ou immunodéprimés.

Les patients et les parents/tuteurs des patients atteints d'AJIs ou d'AJIp devront être informés de la nécessité de consulter un médecin si des signes ou des symptômes évoquant une tuberculose (par exemple toux persistante, amaigrissement/perte de poids, fébricule) apparaissent pendant ou après le traitement par RoActemra.

Réactivation virale

Des réactivations virales (par exemple virus de l'hépatite B) ont été rapportées sous biothérapies prescrites dans le cadre d'une PR. Dans les essais cliniques avec RoActemra, les patients présentant ou ayant un antécédent d'hépatite virale ont été exclus.

Complications de diverticulite

Des complications de diverticulite à type de perforation diverticulaire ont été rapportées peu fréquemment chez les patients traités par RoActemra (voir rubrique 4.8). RoActemra doit être utilisé avec précaution chez les patients présentant des antécédents d'ulcération intestinale ou de diverticulite. Les patients manifestant des symptômes pouvant suggérer une diverticulite compliquée, par exemple une douleur abdominale, une hémorragie et/ou un trouble inexplicé du transit intestinal avec fièvre doivent rapidement faire l'objet d'une évaluation afin d'identifier précocement une diverticulite, qui peut être associée à une perforation gastro-intestinale.

Réactions d'hypersensibilité

Des réactions graves d'hypersensibilité, y compris des réactions anaphylactiques, ont été rapportées en association avec RoActemra (voir rubrique 4.8). De telles réactions peuvent être plus sévères, voire potentiellement d'évolution fatale chez les patients qui ont présenté des réactions d'hypersensibilité lors de précédents traitements par RoActemra, même lorsque ceux-ci ont reçu une prémédication par corticoïdes et antihistaminiques. Si une réaction anaphylactique ou toute autre réaction grave d'hypersensibilité apparaît, l'administration de RoActemra doit être immédiatement arrêtée, un traitement adapté instauré, et le traitement par tocilizumab doit être définitivement arrêté.

Pathologie hépatique active et insuffisance hépatique

Le traitement par RoActemra, en particulier lorsqu'il est administré en association avec le MTX, peut être associé à des augmentations des transaminases hépatiques. Par conséquent, toutes les précautions doivent être prises lorsqu'un traitement par RoActemra est envisagé chez des patients présentant une pathologie hépatique active ou une insuffisance hépatique (voir rubriques 4.2 et 4.8).

Hépatotoxicité

Des augmentations transitoires ou intermittentes, légères à modérées, des transaminases hépatiques ont été rapportées fréquemment lors du traitement par RoActemra (voir rubrique 4.8). Une augmentation de la fréquence de ces élévations a été observée lorsque des médicaments potentiellement hépatotoxiques (par exemple, MTX) ont été utilisés en association avec RoActemra. En fonction de l'état clinique, d'autres tests de la fonction hépatique, notamment la bilirubine, doivent être envisagés.

Des cas graves de lésions hépatiques d'origine médicamenteuse, y compris des cas d'insuffisance hépatique aiguë, d'hépatite et d'ictère, ont été observés avec RoActemra (voir rubrique 4.8). Ces lésions hépatiques graves sont survenues entre 2 semaines à plus de 5 ans après le début du traitement par RoActemra. Des cas d'insuffisance hépatique ayant nécessité une transplantation hépatique ont été rapportés. Les patients doivent être incités à consulter immédiatement un médecin s'ils présentent des signes et des symptômes d'atteinte hépatique.

L'instauration d'un traitement par RoActemra doit être effectuée avec précaution chez les patients présentant des augmentations des ALAT ou ASAT $> 1,5 \times$ LSN. Chez les patients présentant une augmentation des ALAT ou ASAT $> 5 \times$ LSN, le traitement n'est pas recommandé.

Chez les patients atteints de PR, ACG, AJIp et AJIs, les ALAT/ASAT doivent être contrôlées toutes les 4 à 8 semaines pendant les 6 premiers mois du traitement et par la suite toutes les 12 semaines. Pour connaître les adaptations posologiques recommandées en fonction du taux des transaminases, y compris les règles d'arrêt du traitement par RoActemra, voir rubrique 4.2. En cas d'augmentations des ALAT ou ASAT > 3 à $5 \times$ LSN, le traitement par RoActemra doit être interrompu.

Anomalies hématologiques

Des diminutions du nombre de neutrophiles et de plaquettes sont survenues après un traitement par tocilizumab à la dose de 8 mg/kg associé au MTX (voir rubrique 4.8). Le risque de neutropénie pourrait être plus élevé chez les patients précédemment traités par un anti-TNF.

L'instauration du traitement par RoActemra n'est pas recommandée chez les patients présentant un nombre de neutrophiles inférieur à $2\,000 \times 10^6/L$. L'instauration d'un traitement par RoActemra doit être envisagée avec précaution chez les patients présentant des diminutions du nombre de plaquettes ($< 100\,000/\mu L$). La poursuite du traitement n'est pas recommandée chez les patients présentant un nombre de neutrophiles $< 500 \times 10^6/L$ ou un nombre de plaquettes $< 50\,000/\mu L$.

Des neutropénies sévères peuvent être associées à un risque accru d'infections graves, bien qu'à ce jour il n'y ait pas de relation clairement établie entre la diminution du nombre de neutrophiles et la survenue d'infections graves dans les essais cliniques menés avec RoActemra.

Chez les patients atteints de PR et d'ACG, les neutrophiles et les plaquettes doivent être contrôlés 4 à 8 semaines après le début du traitement, et par la suite conformément aux pratiques cliniques habituelles. Pour connaître les adaptations posologiques recommandées en fonction du nombre de neutrophiles et de plaquettes, voir rubrique 4.2.

Chez les patients atteints d'AJIs et d'AJIp, les neutrophiles et les plaquettes doivent être contrôlés au moment de la deuxième administration et par la suite, conformément aux bonnes pratiques cliniques (voir rubrique 4.2).

Paramètres lipidiques

Des augmentations des paramètres lipidiques, notamment le cholestérol total, le LDL-cholestérol, le HDL-cholestérol et les triglycérides ont été observées chez des patients traités par RoActemra (voir rubrique 4.8). Chez la majorité des patients, il n'a pas été observé d'augmentation des indices d'athérogénicité, et les augmentations du cholestérol total ont répondu à un traitement par hypolipémiant.

Chez tous les patients, l'évaluation des paramètres lipidiques doit être effectuée 4 à 8 semaines après le début du traitement par RoActemra. Les patients doivent être contrôlés conformément aux recommandations de bonnes pratiques relatives à la prise en charge des dyslipidémies.

Affections neurologiques

Les médecins doivent rester vigilants vis-à-vis des symptômes de maladie démyélinisante du système nerveux central (SNC). Le risque de démyélinisation du SNC avec RoActemra est actuellement inconnu.

Affections malignes

Le risque de développement d'une affection maligne est augmenté chez les patients atteints de PR. Les médicaments immunomodulateurs peuvent augmenter le risque de développement d'une affection maligne.

Vaccinations

Les vaccins vivants et les vaccins vivants atténués ne doivent pas être administrés simultanément à un traitement par RoActemra, dans la mesure où la sécurité clinique n'a pas été établie. Dans une étude randomisée en ouvert, les patients adultes atteints de PR traités par RoActemra et MTX ont présenté une réponse efficace et comparable à celle observée chez les patients sous MTX seul, au vaccin pneumococcique polysidique 23-valent et au vaccin tétanique. Il est recommandé que tous les patients, particulièrement les patients pédiatriques et les patients âgés, soient à jour de leurs vaccinations conformément aux recommandations vaccinales en vigueur avant de débiter un traitement par RoActemra. L'intervalle entre l'administration d'un vaccin vivant et le début du traitement par RoActemra doit respecter les recommandations vaccinales en vigueur concernant les médicaments immunosuppresseurs.

Risque cardio-vasculaire

Les patients atteints de PR sont exposés à une augmentation des risques de troubles cardio-vasculaires, et seraient susceptibles de présenter des facteurs de risque (par exemple, hypertension, hyperlipidémie) qui dans ce cas feront l'objet d'une prise en charge selon les recommandations en vigueur.

Association avec les anti-TNF

Il n'y a aucune expérience sur l'utilisation de RoActemra avec des anti-TNF ou d'autres traitements biologiques chez les patients atteints de PR. L'utilisation de RoActemra n'est pas recommandée avec d'autres agents biologiques.

ACG

RoActemra ne doit pas être utilisé en monothérapie pour le traitement des rechutes aiguës car l'efficacité dans cette situation n'a pas été établie. Les corticoïdes doivent être administrés suivant un avis médical et selon les recommandations cliniques.

AJIs

Le syndrome d'activation macrophagique (SAM) est une complication grave mettant en jeu le pronostic vital qui peut se développer chez les patients atteints d'AJIs. Dans les essais cliniques, RoActemra n'a pas été étudié chez des patients pendant un épisode de SAM actif.

4.5 Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions

Les études d'interaction n'ont été réalisées que chez l'adulte.

L'administration concomitante d'une dose unique de 10 mg/kg de RoActemra en association avec du MTX à la dose de 10 à 25 mg une fois par semaine n'a eu aucun effet cliniquement significatif sur l'exposition au MTX.

L'analyse pharmacocinétique de population n'a mis en évidence aucun effet du MTX, ni des anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS), ni des corticoïdes sur la clairance de RoActemra chez les patients atteints de PR. Chez les patients atteints d'ACG, aucun effet de la dose cumulée de corticoïdes n'a été observé sur l'exposition à RoActemra.

L'expression des isoenzymes hépatiques du CYP 450 est supprimée par des cytokines, comme l'IL-6, qui stimulent l'inflammation chronique. Par conséquent, l'expression des isoenzymes du CYP 450 peut être restaurée lors de la mise en place d'un traitement entraînant une inhibition puissante des cytokines, comme RoActemra.

Des études *in vitro* menées sur des cultures d'hépatocytes humains ont mis en évidence que l'IL-6 entraînait une réduction de l'expression des isoenzymes CYP1A2, CYP 2C9, CYP2C19 et CYP3A4. RoActemra normalise l'expression de ces isoenzymes.

Dans une étude conduite chez des patients atteints de PR, les concentrations de simvastatine (CYP 3A4) ont diminué de 57 %, une semaine après l'administration d'une dose unique de tocilizumab. Ces concentrations de simvastatine étaient similaires ou légèrement plus élevées que celles observées chez des sujets sains.

Lors de l'instauration ou lors de l'interruption d'un traitement par tocilizumab, les patients recevant des médicaments qui sont métabolisés par les isoenzymes CYP450 3A4, 1A2, ou 2C9 (par exemple, la méthylprednisolone, la dexaméthasone (avec un possible syndrome de sevrage pour les corticoïdes administrés par voie orale), l'atorvastatine, les inhibiteurs calciques, la théophylline, la warfarine, la phenprocoumone, la phénytoïne, la ciclosporine ou les benzodiazépines) nécessitant des ajustements individuels, doivent être contrôlés dans la mesure où la posologie peut devoir être augmentée afin de maintenir l'effet thérapeutique. Compte tenu de sa demi-vie d'élimination relativement longue ($t_{1/2}$), l'effet du tocilizumab sur l'activité des enzymes du CYP450 peut persister plusieurs semaines après l'arrêt du traitement.

4.6 Fertilité, grossesse et allaitement

Femmes en âge de procréer

Les femmes en âge de procréer doivent utiliser une contraception efficace pendant le traitement et jusqu'à 3 mois après son arrêt.

Grossesse

Il n'existe pas de données suffisamment pertinentes concernant l'utilisation de RoActemra chez la femme enceinte. Une étude effectuée chez l'animal a mis en évidence une augmentation du risque d'avortement spontané / de mortalité embryonnaire et fœtale à des doses élevées (voir rubrique 5.3.). Le risque potentiel en clinique n'est pas connu.

RoActemra ne doit pas être utilisé pendant la grossesse à moins d'une nécessité absolue.

Allaitement

On ignore si le tocilizumab est excrété dans le lait maternel. L'excrétion de RoActemra dans le lait n'a pas été étudiée chez l'animal. Une décision concernant la poursuite ou l'interruption de l'allaitement ou la poursuite ou l'interruption du traitement par RoActemra doit être prise en tenant compte du bénéfice de l'allaitement pour l'enfant et de l'intérêt de RoActemra pour la mère.

Fertilité

Les données non cliniques disponibles ne suggèrent pas d'effet sur la fertilité sous traitement par RoActemra.

4.7 Effets sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines

RoActemra a une influence mineure sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines (voir rubrique 4.8, sensations vertigineuses).

4.8 Effets indésirables

Résumé du profil de sécurité

Le profil de sécurité est établi sur la base de 4510 patients exposés à RoActemra dans des essais cliniques ; la majorité de ces patients a participé à des études sur la PR chez l'adulte (n=4009), tandis que les patients restants proviennent d'études sur l'ACG (n=149), l'AJIp (n=240) et l'AJIs (n=112). Le profil de sécurité de RoActemra demeure similaire et indifférencié d'une indication à l'autre.

Les effets indésirables rapportés le plus fréquemment ont été les suivants : infections des voies respiratoires supérieures, rhinopharyngite, céphalées, hypertension et augmentation des ALAT.

Les effets indésirables les plus graves ont été les infections graves, les complications de diverticulite et les réactions d'hypersensibilité.

Liste tabulée des effets indésirables

Les effets indésirables rapportés dans les essais cliniques et/ou depuis la commercialisation de RoActemra sur la base de déclarations spontanées, de cas issus de la littérature et de cas issus d'études non interventionnelles sont listés dans le Tableau 1 et présentés par système organe classe MedDRA. Les catégories de fréquence correspondantes pour chaque effet indésirable sont basées sur la convention suivante : très fréquent ($\geq 1/10$) ; fréquent ($\geq 1/100, < 1/10$) ; peu fréquent ($\geq 1/1\ 000, < 1/100$), rare ($\geq 1/10\ 000, < 1/1\ 000$) ou très rare ($< 1/10\ 000$). Au sein de chaque groupe de fréquence, les effets indésirables sont présentés par ordre décroissant de gravité.

Tableau 1. Liste des effets indésirables survenus chez des patients traités par RoActemra.

Système organe Classe <u>MedDRA</u>	Fréquence des termes préférentiels			
	Très fréquent	Fréquent	Peu fréquent	Rare
Infections et infestations	Infections des voies respiratoires supérieures	Cellulite, pneumonie, herpès labial, zona	Diverticulite	
Affections hématologiques et du système lymphatique		Leucopénie, neutropénie, hypofibrinogénémi e		
Affections du système immunitaire				Réaction anaphylactique (fatale) ^{1,2,3}
Affections endocriniennes			Hypothyroïdie	
Troubles du métabolisme et de la nutrition	Hypercholestérolémie*		Hypertriglycéri-démie	
Affections du système nerveux		Céphalées, sensations vertigineuses		
Affections oculaires		Conjonctivite		
Affections vasculaires		Hypertension		
Troubles respiratoires, thoraciques et médiastinaux		Toux, dyspnée		
Affections gastro-intestinales		Douleur abdominale, ulcération buccale, gastrite	Stomatite, ulcère gastrique	
Affections hépatobiliaires				Lésion hépatique d'origine médicamenteuse, hépatite, ictère, Très rare : Insuffisance hépatique
Affections de la peau et du tissu sous-cutané		Rash, prurit, urticaire		Syndrome de Stevens-Johnson ³
Affections du rein et des voies urinaires			Néphrolithiase	
Troubles généraux et anomalies au site d'administration	Réaction au site d'injection	Œdème périphérique, réaction d'hypersensibilité		

Système organe Classe <u>MedDRA</u>	Fréquence des termes préférentiels			
	Très fréquent	Fréquent	Peu fréquent	Rare
Investigations		Transaminases hépatiques augmentées, poids augmenté, bilirubine totale augmentée*		

* Ceci inclut des augmentations observées lors d'analyses de laboratoire réalisées en routine (se reporter au texte ci-dessous)

¹ Voir rubrique 4.3

² Voir rubrique 4.4

³ Cet effet indésirable n'a pas été observé dans les essais cliniques contrôlés mais a été identifié dans le cadre de la surveillance après commercialisation. La catégorie de fréquence a été estimée comme la limite supérieure de l'intervalle de confiance à 95% calculé sur la base du nombre total de patients exposés au tocilizumab au cours des essais cliniques.

Voie sous-cutanée

PR

La sécurité de RoActemra sous-cutané dans la PR a été étudiée au cours d'une étude multicentrique, contrôlée, en double aveugle, l'étude SC-I. L'étude SC-I était une étude de non infériorité comparant l'efficacité et la sécurité de RoActemra 162 mg administré une fois par semaine *versus* tocilizumab 8 mg/kg toutes les 4 semaines par voie intraveineuse chez 1262 patients atteints de PR. Tous les patients recevaient un ou plusieurs traitements de fond conventionnels non biologiques (DMARDs). Le profil de sécurité et l'immunogénicité observés pour RoActemra administré par voie sous-cutanée ont été cohérents avec le profil de sécurité connu de RoActemra intraveineux et aucun nouvel effet indésirable ou inattendu n'a été observé (voir le Tableau 1). Une fréquence plus élevée de réactions au site d'injection a été observée avec RoActemra sous-cutané *versus* le placebo sous-cutané (groupe RoActemra intraveineux).

Réactions au site d'injection

Au cours de la période contrôlée de 6 mois de l'étude SC-I, la fréquence des réactions au site d'injection a été de 10,1% (64/631) et de 2,4% (15/631) respectivement avec RoActemra sous-cutané et le placebo sous-cutané (groupe tocilizumab intraveineux) injectés une fois par semaine. Ces réactions au site d'injection (comprenant érythème, prurit, douleur et hématome) ont été d'intensité légère à modérée. La majorité d'entre elles s'est résolue sans traitement et aucune n'a nécessité l'arrêt du traitement.

Immunogénicité

La présence d'anticorps anti-RoActemra a été recherchée chez un total de 625 patients traités par RoActemra 162 mg une fois par semaine au cours de la période contrôlée de 6 mois de l'étude SC-I. Cinq patients (0,8 %) ont développé des anticorps anti-RoActemra, tous ont développé des anticorps neutralisants. Un patient a été testé positif pour l'isotype IgE (0,2 %).

La présence d'anticorps anti-RoActemra a été recherchée chez un total de 434 patients traités par RoActemra 162 mg toutes les deux semaines au cours de la période contrôlée de 6 mois de l'étude SC-II. Sept patients (1,6%) ont développé des anticorps anti-RoActemra, dont 6 (1,4%) ont développé des anticorps neutralisants. Quatre patients ont été testés positifs pour l'isotype IgE (0,9%).

Aucune corrélation entre le développement d'anticorps et la réponse clinique ou la survenue d'effets indésirables n'a été observée.

Anomalies hématologiques

Neutrophiles

La surveillance biologique de routine a montré une diminution du nombre de neutrophiles en dessous de $1\ 000 \times 10^6/L$ chez 2,9% des patients recevant la dose sous-cutanée hebdomadaire de RoActemra, au cours des 6 mois de l'étude clinique contrôlée SC-I.

Il n'a pas été clairement établi de relation entre la diminution du nombre de neutrophiles en dessous de $1\ 000 \times 10^6/L$ et la survenue d'infections graves.

Plaquettes

La surveillance biologique de routine n'a pas montré de diminution de la numération plaquettaire inférieure à $50\ 000/\mu L$ chez les patients recevant la dose sous-cutanée hebdomadaire de RoActemra, au cours des 6 mois de l'étude clinique contrôlée SC-I.

Augmentation des transaminases hépatiques

Au cours de la surveillance biologique de routine pendant les 6 mois de l'étude clinique contrôlée SC-I, des augmentations des ALAT ou des ASAT $\geq 3 \times$ LSN ont été observées chez respectivement 6,5% et 1,4% des patients recevant la dose sous-cutanée hebdomadaire de RoActemra.

Paramètres lipidiques

Au cours de la surveillance biologique de routine pendant les 6 mois de l'étude clinique contrôlée SC-I, 19% des patients recevant la dose sous-cutanée hebdomadaire de RoActemra ont présenté une élévation prolongée du cholestérol total $> 6,2$ mmol/L (240 mg/dL), dont 9% ont présenté une élévation prolongée du LDL $> 4,1$ mmol/L (160 mg/dL).

AJIs (voie sous-cutanée)

La tolérance de RoActemra par voie sous-cutanée a été étudiée chez 51 patients pédiatriques (âgés de 1 à 17 ans) atteints d'une AJI. En général, le type d'effets indésirables observés chez les patients atteints d'AJIs a été similaire à celui observé chez les patients atteints de PR (voir rubrique Effets indésirables ci-dessus).

Infections

Le taux d'infection chez les patients atteints d'AJIs traités par RoActemra par voie sous-cutanée était comparable à celui des patients atteints d'AJIs traités par RoActemra par voie intraveineuse.

Réactions au site d'injection

Dans l'étude conduite par voie sous-cutanée (WA28118), au total 41,2% (21/51) des patients atteints d'AJIs ont présenté des réactions au site d'injection suite à l'administration de RoActemra par voie sous-cutanée. Les réactions au site d'injection les plus fréquentes étaient érythème, prurit, douleur et gonflement au site d'injection. La majorité des réactions au site d'injection rapportées étaient des événements de grade 1 ; tous les événements rapportés étaient non graves et aucun n'a nécessité l'arrêt ou l'interruption du traitement.

Immunogénicité

Dans l'étude conduite par voie sous-cutanée (WA28118), 46 des 51 patients (90,2%) testés pour la présence d'anticorps anti-tocilizumab à l'inclusion ont eu au moins un résultat de test de dépistage après l'inclusion. Aucun patient n'a développé d'anticorps anti-tocilizumab positifs après l'inclusion.

Anomalies des paramètres biologiques

Dans l'étude conduite en ouvert sur 52 semaines par voie sous-cutanée (WA28118), une diminution du nombre de neutrophiles en dessous de $1000 \times 10^6/L$ est survenue chez 23,5% des patients traités par RoActemra par voie sous-cutanée. Une diminution du nombre de plaquettes en dessous de $100\ 000/\mu L$ a été mise en évidence chez 2% des patients recevant RoActemra par voie sous-cutanée. Une élévation des ALAT ou ASAT $\geq 3 \times$ LSN est survenue respectivement chez 9,8% et 4,0% des patients traités par RoActemra par voie sous-cutanée.

Paramètres lipidiques

Dans l'étude conduite en ouvert sur 52 semaines par voie sous-cutanée (WA28118), respectivement, 23,4% et 35,4% des patients ont présenté après inclusion une élévation de la valeur de LDL-cholestérol ≥ 130 mg/dL et de cholestérol total ≥ 200 mg/dL, quel que soit le moment pendant le traitement à l'étude.

AJIp (voie sous-cutanée)

Le profil de tolérance du tocilizumab par voie sous-cutanée a également été étudié chez 52 patients pédiatriques atteints d'AJIp. L'exposition totale à RoActemra dans la population AJIp était de 184,4 patient-années pour la voie intraveineuse et de 50,4 patient-années pour la voie sous-cutanée. De manière générale, le profil de tolérance observé chez les patients atteints d'AJIp était similaire au profil de tolérance connu de RoActemra, à l'exception des réactions au site d'injection (voir tableau 1). Des réactions au site d'injection ont été rapportés à une fréquence plus élevée chez les patients atteints d'AJIp traités par RoActemra par voie sous-cutanée que chez les patients adultes atteints de PR.

Infections

Dans l'étude conduite avec RoActemra par voie sous-cutanée, le taux d'infection chez les patients atteints d'AJIp traités par RoActemra par voie sous-cutanée était comparable à celui des patients traités par RoActemra par voie intraveineuse.

Réactions au site d'injection

Au total, 28,8% (15/52) des patients atteints d'AJIp ont présenté des réactions au site d'injection suite à l'administration de RoActemra par voie sous-cutanée. Ces réactions sont survenues chez 44% des patients pesant ≥ 30 kg et chez 14,8% des patients pesant moins de 30 kg. Les réactions au site d'injection les plus fréquentes étaient érythème, gonflement, hématome, douleur et prurit au site d'injection. Toutes les réactions au site d'injection rapportées étaient des événements non graves de grade 1, et aucune n'a nécessité l'arrêt ou l'interruption du traitement.

Immunogénicité

Dans l'étude conduite par voie sous-cutanée, 5,8% (3/52) des patients ont développé des anticorps anti-tocilizumab neutralisants, sans présenter de réaction d'hypersensibilité grave ou cliniquement significative. Parmi ces 3 patients, un patient est ensuite sorti de l'étude. Aucune corrélation entre le développement d'anticorps et la réponse clinique ou des événements indésirables n'a été observée.

Anomalies des paramètres biologiques

Au cours de la surveillance biologique de routine dans l'ensemble de la population exposée à RoActemra, une diminution du nombre de neutrophiles inférieure à $1000 \times 10^6/L$ est survenue chez 15,4% des patients traités par RoActemra par voie sous-cutanée. Une élévation des ALAT ou ASAT $\geq 3 \times$ LSN est survenue respectivement chez 9,6% et 3,8% des patients traités par RoActemra par voie sous-cutanée. Aucun patient traité par RoActemra par voie sous-cutanée n'a présenté une diminution du nombre de plaquettes $\leq 50\ 000/\mu L$.

Paramètres lipidiques

Dans l'étude conduite par voie sous-cutanée, respectivement, 14,3% et 12,8% des patients ont présenté une élévation de la valeur de LDL-cholestérol ≥ 130 mg/dL et de cholestérol total ≥ 200 mg/dL, quel que soit le moment pendant le traitement à l'étude.

ACG (voie sous-cutanée)

La sécurité de RoActemra administré par voie sous-cutanée a été étudiée au cours d'une étude de phase III (WA28119) chez 251 patients atteints d'ACG. Pendant la phase contrôlée de 12 mois en double aveugle versus placebo, la durée totale d'exposition dans la population totale traitée par RoActemra a été de 138,5 patients-années. Le profil global de sécurité observé dans les groupes traités par RoActemra était cohérent avec le profil de sécurité connu de RoActemra (voir Tableau 1).

Infections

Le taux d'infections/infections sévères était équilibré entre le groupe traité par RoActemra une fois par semaine (200,2/9,7 événements pour 100 patients-années) versus les groupes traités par placebo en association à un traitement dégressif de 26 semaines de prednisone (156,0/4,2 événements pour 100 patients-années) et placebo en association à un traitement dégressif de 52 semaines de prednisone (210,2/12,5 événements pour 100 patients-années).

Réactions au site d'injection

Dans le groupe traité par RoActemra par voie sous-cutanée une fois par semaine, 6% (6/100) des patients ont présenté un effet indésirable au site d'injection. Aucune réaction au site d'injection n'a été rapportée comme un évènement indésirable grave ou n'a nécessité un arrêt de traitement.

Immunogénicité

Dans le groupe traité par RoActemra par voie sous-cutanée une fois par semaine, un patient (1,1%, 1/95) a développé des anticorps neutralisants anti-RoActemra, bien qu'aucun ne soit d'isotype IgE. Ce patient n'a pas développé de réaction d'hypersensibilité ni de réaction au site d'injection.

Anomalies hématologiques

Neutrophiles

Dans le cadre du suivi biologique systématique réalisé lors de la phase contrôlée de 12 mois de l'étude, une diminution du nombre de neutrophiles en-dessous de $1\ 000 \times 10^6/L$ a été observée chez 4% des patients recevant RoActemra une fois par semaine par voie sous-cutanée. Ceci n'a été observé dans aucun des groupes traités par placebo en association à un traitement dégressif de prednisone.

Plaquettes

Dans le cadre du suivi biologique systématique réalisé lors de la phase contrôlée de 12 mois de l'étude, une diminution temporaire du nombre de plaquettes inférieure à $100\ 000/\mu L$ est survenue chez un patient (1%, 1/100) recevant RoActemra une fois par semaine par voie sous-cutanée, sans être associée à des saignements. Une diminution du nombre de plaquettes en-dessous de $100\ 000/\mu L$ n'a été observée dans aucun des groupes traités par placebo en association avec un traitement dégressif de prednisone.

Augmentation des transaminases hépatiques

Dans le cadre du suivi biologique systématique réalisé lors de la phase contrôlée de 12 mois de l'étude, une augmentation des ALAT $\geq 3 \times$ LSN a été observée chez 3% des patients dans le groupe traité par RoActemra par voie sous-cutanée une fois par semaine, contre 2% des patients traités dans le groupe placebo en association à un traitement dégressif de 52 semaines de prednisone et aucun patient traité dans le groupe placebo en association à un traitement dégressif de 26 semaines de prednisone. Une augmentation des ASAT $> 3 \times$ LSN a été observée chez 1% des patients traités dans le groupe RoActemra par voie sous-cutanée une fois par semaine, contre aucun patient des deux groupes traités par placebo en association à un traitement dégressif de prednisone.

Paramètres lipidiques

Dans le cadre du suivi biologique systématique réalisé lors de la phase contrôlée de 12 mois de l'étude, 34% des patients traités dans le groupe RoActemra par voie sous-cutanée une fois par semaine ont présenté des élévations prolongées du cholestérol total $> 6,2$ mmol/L (240 mg/dL), dont 15% une élévation prolongée du LDL $\geq 4,1$ mmol/L (160 mg/dL).

Voie intraveineuse

PR

La tolérance de RoActemra a été analysée au cours de 5 études de phase III contrôlées en double-aveugle et de leur phase d'extension.

La *population totale contrôlée* comprend tous les patients des phases en double-aveugle de chaque étude de la randomisation jusqu'à la première modification du schéma thérapeutique ou jusqu'à deux ans. La période contrôlée était de 6 mois pour 4 des études et jusqu'à 2 ans pour 1 étude. Au cours des études contrôlées en double-aveugle, 774 patients ont reçu RoActemra à la posologie de 4 mg/kg en association avec le MTX, 1870 patients ont reçu RoActemra à la posologie de 8 mg/kg en association avec le MTX ou un autre DMARD et 288 patients ont reçu RoActemra à la posologie de 8 mg/kg en monothérapie.

La *population totale exposée* comprend tous les patients ayant reçu au moins une dose de RoActemra aussi bien dans la phase contrôlée en double-aveugle que dans la phase d'extension en ouvert des études. Parmi les 4009 patients de cette population, 3577 ont reçu un traitement pendant au moins 6

mois, 3296 pendant au moins un an, 2806 ont reçu un traitement pendant au moins 2 ans et 1222 pendant 3 ans.

Description de certains effets indésirables

Infections

Au cours des 6 mois des études contrôlées, le taux global d'infections rapportées avec RoActemra 8 mg/kg plus DMARD a été de 127 événements pour 100 patients-années, par rapport à 112 événements pour 100 patients-années dans le groupe placebo plus DMARD. Dans la population exposée à long terme, le taux d'infections global avec RoActemra a été de 108 événements pour 100 patients-années.

Au cours des 6 mois des études cliniques contrôlées, le taux d'infections graves avec RoActemra 8 mg/kg plus DMARD a été de 5,3 événements pour 100 patients-années par rapport à 3,9 événements pour 100 patients-années dans le groupe placebo plus DMARD. Dans l'étude en monothérapie, le taux d'infections graves a été de 3,6 événements pour 100 patients-années dans le groupe RoActemra et de 1,5 événements pour 100 patients-années dans le groupe MTX.

Dans l'ensemble de la population exposée, le taux global d'infections graves était de 4,7 événements pour 100 patients-années. Les infections graves rapportées, dont certaines d'issue fatale, comprenaient pneumonie, cellulite, zona, gastro-entérite, diverticulite, septicémie, arthrite bactérienne. Des cas d'infections opportunistes ont également été rapportés.

Pneumopathie interstitielle

Une fonction pulmonaire altérée peut augmenter le risque de développer une infection. Des cas de pneumopathies interstitielles (notamment pneumopathie inflammatoire et fibrose pulmonaire), dont certains d'évolution fatale, ont été rapportés depuis la commercialisation.

Perforation gastro-intestinale

Pendant les 6 mois des études cliniques contrôlées, le taux global de perforation gastro-intestinale a été de 0,26 événements pour 100 patients-années sous RoActemra. Dans la population exposée à long terme, le taux global de perforation gastro-intestinale a été de 0,28 événements pour 100 patients-année. Les cas de perforation gastro-intestinale sous RoActemra ont été principalement rapportés comme complications de diverticulite, notamment péritonite purulente généralisée, perforation gastro-intestinale basse, fistule et abcès.

Réactions liées à la perfusion

Au cours des 6 mois des études cliniques contrôlées, des événements indésirables associés à la perfusion (événements survenus pendant ou dans les 24 heures suivant la perfusion) ont été rapportés chez 6,9% des patients du groupe tocilizumab 8 mg/kg plus DMARD et 5,1% des patients dans le groupe placebo plus DMARD. Les événements rapportés au cours de la perfusion ont été principalement des épisodes d'hypertension ; les événements rapportés au cours des 24 heures suivant la fin d'une perfusion ont été des céphalées et des réactions cutanées (rash, urticaire). Ces événements n'ont pas entraîné de modifications du traitement.

Le taux de réactions anaphylactiques (survenues chez un total de 6 patients sur 3778, soit 0,2%) a été plus élevé avec la posologie de 4 mg/kg qu'avec celle de 8 mg/kg. Des réactions d'hypersensibilité cliniquement significatives associées à RoActemra et nécessitant l'interruption du traitement ont été rapportées chez un total de 13 patients sur 3778 (soit 0,3%) traités par RoActemra au cours des études cliniques contrôlées et en ouvert. Ces réactions ont été généralement observées entre la deuxième et la cinquième perfusion de tocilizumab (voir rubrique 4.4). Une réaction anaphylactique d'évolution fatale a été rapportée lors d'un traitement par RoActemra par voie intraveineuse, après sa mise sur le marché (voir rubrique 4.4).

Immunogénicité

La présence d'anticorps anti-RoActemra a été recherchée chez un total de 2 876 patients au cours des études cliniques contrôlées à 6 mois. Quarante-six patients (1,6%) ont développé des anticorps anti-RoActemra, parmi lesquels 6 ont présenté une réaction d'hypersensibilité médicalement significative ayant entraîné l'arrêt définitif du traitement chez 5 d'entre eux. Trente patients (1,1 %) ont développé des anticorps neutralisants.

Anomalies hématologiques

Neutrophiles

Au cours des 6 mois des études cliniques contrôlées, une diminution du nombre de neutrophiles inférieure à $1\ 000 \times 10^6/L$ a été observée chez 3,4% des patients traités par RoActemra 8 mg/kg plus DMARD par rapport à moins de 0,1 % des patients ayant reçu le placebo plus DMARD.

Approximativement la moitié des patients ayant présenté un nombre de neutrophiles $< 1\ 000 \times 10^6/L$ ont développé cet effet indésirable dans les 8 semaines ayant suivi le début du traitement. Des diminutions inférieures à $500 \times 10^6/L$ ont été rapportées chez 0,3% des patients recevant RoActemra 8 mg/kg plus DMARD. Des infections ont été rapportées chez des patients présentant une neutropénie.

Pendant la phase contrôlée en double-aveugle et la période d'exposition à long terme, le mode et l'incidence de diminution du nombre de neutrophiles sont restés similaires à ce qui a été observé pendant les 6 mois des études cliniques contrôlées.

Plaquettes

Au cours des 6 mois des études cliniques contrôlées, une diminution de la numération plaquettaire inférieure à $100\ 000 /\mu L$ a été mise en évidence chez 1,7% des patients recevant RoActemra 8 mg/kg plus DMARD par rapport à moins de 1% des patients sous placebo plus DMARD. Ces diminutions sont survenues sans événements hémorragiques associés.

Pendant la phase contrôlée en double-aveugle et la période d'exposition à long terme, le mode et l'incidence de diminution du nombre de plaquettes sont restés similaires à ce qui a été observé pendant les 6 mois des études cliniques contrôlées.

De très rares cas de pancytopenie ont été observés depuis la commercialisation.

Augmentation des transaminases hépatiques

Au cours des 6 mois des études cliniques contrôlées, des augmentations transitoires des ALAT et ASAT $> 3 \times LSN$ ont été observées chez 2,1 % des patients traités par RoActemra 8 mg/kg par rapport à 4,9 % des patients sous MTX et chez 6,5 % des patients ayant reçu RoActemra 8 mg/kg plus DMARD, par rapport à 1,5 % des patients sous placebo plus DMARD.

L'adjonction de médicaments potentiellement hépatotoxiques (par exemple, MTX) au RoActemra en monothérapie a majoré la fréquence de ces augmentations. Des élévations des ALAT et ASAT $> 5 \times LSN$ ont été constatées chez 0,7 % des patients recevant RoActemra en monothérapie et chez 1,4 % des patients traités par RoActemra plus DMARD. La majorité de ces patients ont interrompu définitivement le traitement par tocilizumab. Pendant la phase contrôlée en double aveugle, les tests réalisés en routine ont objectivé une incidence de 6,2% de bilirubine non conjuguée, au-delà de la limite supérieure de la normale, chez les patients traités par RoActemra 8 mg/kg plus DMARD. 5,8 % des patients ont présenté une augmentation de la bilirubine non conjuguée > 1 à $2 \times LSN$ et 0,4 % des patients une augmentation $> 2 \times LSN$.

Pendant la phase contrôlée en double-aveugle et la période d'exposition à long terme, le mode et l'incidence de l'élévation des ALAT/ASAT sont restés similaires à ce qui a été observé pendant les 6 mois des études cliniques contrôlées.

Paramètres lipidiques

Au cours de la phase contrôlée de 6 mois des études cliniques, des élévations des paramètres lipidiques, tels que cholestérol total, triglycérides, LDL-cholestérol et/ou HDL-cholestérol, ont été rapportées fréquemment. Lors d'analyses de laboratoire réalisées en routine, environ 24% des patients

recevant RoActemra dans les études cliniques ont présenté des élévations prolongées du cholestérol total $\geq 6,2$ mmol/L, et 15% ont présenté une élévation prolongée du LDL-cholestérol $\geq 4,1$ mmol/L. Les augmentations des paramètres lipidiques ont répondu à un traitement par hypolipémiant.

Pendant la phase contrôlée en double-aveugle et la période d'exposition à long terme, le mode et l'incidence de l'élévation des paramètres lipidiques sont restés similaires à ce qui a été observé pendant les 6 mois des études cliniques contrôlées.

Affections malignes

Les données cliniques sont insuffisantes pour évaluer l'incidence potentielle des affections malignes après une exposition au RoActemra. Des évaluations de tolérance à long terme sont en cours.

Réactions cutanées

De rares cas de syndrome de Stevens-Johnson ont été rapportés depuis la commercialisation.

Déclaration des effets indésirables suspectés

La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration – voir [Annexe V](#).

4.9 Surdosage

Les données disponibles sur le surdosage de RoActemra sont limitées. Un cas de surdosage accidentel a été rapporté, au cours duquel un patient atteint de myélome multiple a reçu une dose unique de 40 mg/kg par voie intraveineuse. Aucune réaction indésirable n'a été observée.

Aucune réaction indésirable grave n'a été observée chez des volontaires sains ayant reçu des doses uniques allant jusqu'à 28 mg/kg, bien qu'une neutropénie limitant la dose ait été observée.

5. PROPRIETES PHARMACOLOGIQUES

5.1 Propriétés pharmacodynamiques

Classe pharmacothérapeutique : Immunosuppresseurs, Inhibiteurs d'interleukine ; Code ATC : L04AC07.

Mécanisme d'action

Le tocilizumab se lie de manière spécifique aux récepteurs solubles et membranaires de l'IL-6 (sIL-6R et mIL-6R). Il a été démontré que le tocilizumab inhibe la transmission du signal médié par les récepteurs sIL-6R et mIL-6R. L'IL-6 est une cytokine pro-inflammatoire pléiotrope produite par un grand nombre de types cellulaires notamment les lymphocytes T et B, les monocytes et les fibroblastes. L'IL-6 participe à différents processus physiologiques, tels que l'activation des lymphocytes T, l'induction de la sécrétion d'immunoglobulines, l'induction de la synthèse des protéines hépatiques de la phase aiguë de l'inflammation et la stimulation de l'hématopoïèse. Le rôle de l'IL-6 a été mis en évidence dans la pathogenèse d'un certain nombre de maladies, notamment les affections inflammatoires, l'ostéoporose et les néoplasies.

Effets pharmacodynamiques

Au cours des études cliniques sur RoActemra, une diminution rapide de la CRP, de la vitesse de sédimentation, de la concentration sérique de la protéine amyloïde A et du fibrinogène a été observée. En relation avec ses effets sur les marqueurs de la phase aiguë de l'inflammation, le traitement par RoActemra a été associé à une diminution du nombre de plaquettes en restant dans les valeurs normales. Les augmentations des concentrations en hémoglobine observées s'expliquent par le fait que tocilizumab diminue les effets induits par l'IL-6 sur la production d'hepcidine, et augmente ainsi la disponibilité du fer. Chez les patients traités par RoActemra, la normalisation du taux de CRP a été constatée dès la 2^{ème} semaine et maintenue tout au long du traitement.

Au cours de l'étude clinique WA28119 dans l'ACG, des diminutions rapides et similaires de la CRP et de la vitesse de sédimentation (VS) ont été observées parallèlement à de légères augmentations de la concentration corpusculaire moyenne en hémoglobine. Chez les sujets sains ayant reçu du RoActemra à des posologies comprises entre 2 et 28 mg/kg par voie intraveineuse et entre 81 et 162 mg par voie sous-cutanée, le nombre absolu de neutrophiles a diminué jusqu'à leur plus bas niveau entre 2 et 5 jours suivant l'administration. Par la suite, ce nombre est revenu à une valeur normale de manière dose-dépendante.

Les patients ont montré une diminution comparable (aux volontaires sains) du nombre absolu de neutrophiles après l'administration de RoActemra (voir rubrique 4.8).

Voie sous-cutanée

PR

Efficacité clinique

L'efficacité de RoActemra administré par voie sous-cutanée sur l'amélioration des signes et des symptômes de la PR et sur la réponse radiographique a été évaluée au cours de deux études multicentriques, contrôlées, randomisées, en double aveugle. L'étude I (SC-I) a inclus des patients âgés de plus de 18 ans présentant une PR active, modérée à sévère, diagnostiquée selon les critères ACR, et qui présentaient au moins quatre articulations douloureuses et quatre articulations gonflées à l'inclusion. Tous les patients recevaient un ou plusieurs traitements de fond conventionnels (DMARDs) non biologiques. L'étude II (SC-II) a inclus des patients âgés de plus de 18 ans présentant une PR active, modérée à sévère, diagnostiquée selon les critères de réponse ACR, et qui présentaient au moins huit articulations douloureuses et six articulations gonflées à l'inclusion.

Le passage de 8 mg/kg par voie intraveineuse toutes les quatre semaines à 162 mg par voie sous-cutanée une fois par semaine modifiera l'exposition au traitement. L'importance de l'exposition varie selon le poids corporel du patient (augmentée chez les patients plus légers et diminuée chez les patients plus lourds), mais l'évolution clinique est cohérente avec celle observée chez les patients traités par voie intraveineuse.

Réponse clinique

L'étude SC-I a évalué des patients avec une PR active, modérée à sévère, ayant présenté une réponse clinique inadéquate à leur traitement, comprenant un ou plusieurs DMARDs ; 20% des patients inclus présentaient une réponse inadéquate à au moins un anti-TNF. Dans l'étude SC-I, 1262 patients ont été randomisés selon un rapport de 1/1 pour recevoir RoActemra 162 mg une fois par semaine par voie sous-cutanée ou RoActemra 8 mg/kg toutes les quatre semaines par voie intraveineuse en association avec un ou plusieurs traitements de fond conventionnels non biologiques (DMARDs). Le critère de jugement principal de l'étude était la différence de proportion de patients ayant atteint une réponse ACR20 à la semaine 24. Les résultats de l'étude SC-I sont présentés dans le Tableau 2.

Tableau 2. Réponses ACR dans l'étude SC-I (% de patients) à la semaine 24

	SC-I ^a	
	TCZ SC 162 mg 1 fois / semaine + DMARD N = 558	TCZ IV 8 mg/kg 1 fois / 4 semaines + DMARD N = 537
ACR20 à la semaine 24	69,4 %	73,4%
Différence pondérée (IC à 95 %)	-4,0 (-9,2, 1,2)	
ACR50 à la semaine 24	47,0 %	48,6%
Différence pondérée (IC à 95 %)	-1,8 (-7,5, 4,0)	
ACR70 à la semaine 24	24,0 %	27,9%
Différence pondérée (IC à 95 %)	-3,8 (-9,0, 1,3)	

TCZ = tocilizumab

a = population per protocole

Dans l'étude SC-I, à l'inclusion les patients avaient un score d'activité de la maladie (DAS28) moyen de 6,6 et 6,7 respectivement dans les groupes sous-cutané et intraveineux. A la semaine 24, une diminution significative du score DAS28 par rapport à l'inclusion (amélioration moyenne) de 3,5 a été observée dans les deux groupes de traitement et une proportion comparable de patients a atteint une rémission clinique DAS28 ($DAS28 < 2,6$) dans les groupes sous-cutané (38,4%) et intraveineux (36,9%).

Réponse radiographique

La réponse radiographique au RoActemra administré par voie sous-cutanée a été évaluée au cours d'une étude multicentrique, contrôlée, en double aveugle, chez des patients présentant une PR active (étude SC-II). L'étude SC-II a évalué des patients avec une PR active, modérée à sévère, ayant présenté une réponse clinique inadéquate à leur traitement, comprenant un ou plusieurs DMARDs ; 20% des patients inclus présentaient une réponse inadéquate à au moins un anti-TNF. L'étude SC-II a inclus des patients âgés de plus de 18 ans présentant une PR active, diagnostiquée selon les critères ACR, et qui présentaient au moins huit articulations douloureuses et six articulations gonflées à l'inclusion. Dans l'étude SC-II, 656 patients ont été randomisés selon un rapport de 2/1 pour recevoir le RoActemra SC 162 mg toutes les deux semaines ou le placebo, en association avec un ou plusieurs traitements de fond conventionnels non biologiques (DMARDs).

Dans l'étude SC-II, l'inhibition de la progression des dommages structuraux articulaires a été évaluée par radiographie et exprimée par la variation par rapport à l'inclusion du score total moyen de Sharp modifié par van der Heijde (mTSS). L'inhibition de la progression des dommages structuraux a été mise en évidence à la semaine 24 par un taux de progression radiographique significativement moindre chez les patients traités par RoActemra sous-cutané *versus* placebo (mTSS moyen de 0,62 *versus* 1,23, $p = 0,0149$ (van Elteren). Ces résultats sont cohérents avec ceux observés chez les patients traités par RoActemra intraveineux.

Dans l'étude SC-II, à la semaine 24, les taux de réponses ACR20, ACR50 et ACR70 étaient respectivement de 60,9%, 39,8% et 19,7% chez les patients traités par RoActemra sous-cutané toutes les deux semaines *versus* 31,5 %, 12,3 % et 5,0 % chez les patients sous placebo. Les patients avaient un score DAS28 moyen à l'inclusion de 6,7 dans le groupe sous-cutané et de 6,6 dans le groupe placebo. Une diminution significative du score DAS28 a été observée à la semaine 24 par rapport à l'inclusion, soit de 3,1 dans le groupe sous-cutané et de 1,7 dans le groupe placebo. La proportion de patients ayant atteint une rémission DAS28 ($DAS28 < 2,6$) à la semaine 24 était de 32,0% dans le groupe sous-cutané et de 4,0 % dans le groupe placebo.

Résultats relatifs à l'état de santé et à la qualité de vie

Dans l'étude SC-I, la diminution moyenne du HAQ-DI à la semaine 24 par rapport à l'inclusion était de 0,6 dans les deux groupes, sous-cutané et intraveineux. La proportion de patients présentant une amélioration cliniquement pertinente du HAQ-DI à la semaine 24 (variation $\geq 0,3$ unité par rapport à l'inclusion) était également similaire dans les groupes sous-cutané (65,2%) et intraveineux (67,4%), avec une différence pondérée dans les proportions de -2,3% (IC à 95 % -8,1, 3,4). Concernant le SF-36 (questionnaire sur la qualité de vie), la variation moyenne du score de la composante mentale à la semaine 24 par rapport à l'inclusion était de 6,22 dans le groupe sous-cutané et de 6,54 dans le groupe intraveineux et la variation moyenne du score de la composante physique était également similaire, avec une valeur de 9,49 dans le groupe sous-cutané et de 9,65 dans le groupe intraveineux.

Dans l'étude SC-II, la diminution moyenne du HAQ-DI à la semaine 24 par rapport à l'inclusion était significativement plus importante chez les patients traités par RoActemra sous-cutané toutes les deux semaines (0,4) par rapport à celle observée sous placebo (0,3). La proportion de patients présentant une amélioration cliniquement pertinente du HAQ-DI à la semaine 24 (variation $\geq 0,3$ unité par rapport à l'inclusion) était plus élevée avec le RoActemra sous-cutané toutes les deux semaines (58%) *versus* placebo (46,8%). La variation moyenne des composantes mentale et physique du SF-36 était significativement plus importante dans le groupe RoActemra sous-cutané (6,5 et 5,3) *versus* placebo (3,8 et 2,9).

AJIs (voie sous-cutanée)

Efficacité clinique

Une étude de pharmacocinétique-pharmacodynamie et de tolérance, multicentrique, en ouvert, de 52 semaines (WA28118), a été conduite chez des patients pédiatriques atteints d'AJIs, âgés de 1 à 17 ans, afin de déterminer la dose appropriée de RoActemra par voie sous-cutanée permettant d'obtenir des profils pharmacocinétiques/pharmacodynamiques et de tolérance comparables à ceux de la voie intraveineuse.

Les patients éligibles recevaient RoActemra à une dose adaptée selon leur poids, à savoir 162 mg toutes les semaines chez les patients pesant ≥ 30 kg (n = 26) et 162 mg de RoActemra tous les 10 jours (n = 8) ou toutes les 2 semaines (n = 17) chez les patients pesant moins de 30 kg (n = 25) pendant 52 semaines. Parmi ces 51 patients, 26 (51%) étaient naïfs de RoActemra et 25 (49%) recevaient RoActemra par voie intraveineuse et passaient à la voie sous-cutanée à l'entrée dans l'étude.

Les résultats exploratoires d'efficacité ont montré que RoActemra par voie sous-cutanée améliorait tous les paramètres exploratoires d'efficacité incluant le score d'activité de la maladie JADAS-71 (Juvenile Arthritis Disease Activity Score) pour les patients naïfs de tocilizumab et maintenait tous les paramètres exploratoires d'efficacité pour les patients qui étaient passés de la voie intraveineuse à la voie sous-cutanée pendant toute la durée de l'étude quel que soit le groupe de poids (< 30 kg et ≥ 30 kg).

AJIp (voie sous-cutanée)

Une étude de pharmacocinétique-pharmacodynamie et de tolérance, multicentrique, en ouvert, de 52 semaines, a été conduite chez des patients pédiatriques atteints d'AJIp, âgés de 1 à 17 ans, afin de déterminer la dose appropriée de RoActemra par voie sous-cutanée permettant d'obtenir des profils pharmacocinétiques/pharmacodynamiques et de tolérance comparables à ceux de la voie intraveineuse.

Les patients éligibles recevaient du tocilizumab à une dose adaptée selon leur poids, à savoir 162 mg de RoActemra toutes les 2 semaines chez les patients pesant ≥ 30 kg (n = 25) et 162 mg de RoActemra toutes les 3 semaines chez les patients pesant moins de 30 kg (n = 27), pendant 52 semaines. Parmi ces 52 patients, 37 (71%) étaient naïfs de RoActemra et 15 (29%) recevaient RoActemra par voie intraveineuse et passaient à la voie sous-cutanée à l'entrée dans l'étude.

Les schémas d'administration de RoActemra par voie sous-cutanée de 162 mg toutes les 3 semaines chez les patients pesant moins de 30 kg et de 162 mg toutes les 2 semaines chez les patients pesant ≥ 30 kg ont montré, respectivement, une exposition pharmacocinétique et des réponses pharmacodynamiques permettant de soutenir des résultats d'efficacité et de tolérance similaires à ceux obtenus avec les schémas d'administration de RoActemra par voie intraveineuse approuvés pour l'AJIp.

Les résultats exploratoires d'efficacité ont montré que RoActemra par voie sous-cutanée améliorait le score médian d'activité de la maladie JADAS-71 (Juvenile Arthritis Disease Activity Score) pour les patients naïfs de RoActemra et maintenait le score médian JADAS-71 pour les patients qui étaient passés de la voie intraveineuse à la voie sous-cutanée pendant toute la durée de l'étude quel que soit le groupe de poids (< 30 kg et ≥ 30 kg).

ACG (voie sous-cutanée)

Efficacité clinique

L'étude WA28119 est une étude de supériorité de phase III, randomisée, multicentrique, contrôlée en double aveugle versus placebo, qui a évalué l'efficacité et la sécurité de RoActemra chez les patients atteints d'ACG.

Deux cent cinquante et un (251) patients atteints d'ACG nouvellement diagnostiquée ou en rechute ont été inclus et randomisés dans l'un des 4 bras de traitements. L'étude a consisté en une période de 52 semaines en double aveugle (Partie 1) suivie d'une phase d'extension en ouvert de 104 semaines (Partie 2). L'objectif de la partie 2 était de décrire la sécurité à long terme et le maintien de l'efficacité après 52 semaines de traitement par RoActemra, d'explorer le taux de rechute et la nécessité d'un recours à un traitement par RoActemra au-delà de 52 semaines, ainsi que d'évaluer l'effet potentiel d'épargne cortisonique à long terme de RoActemra.

Deux posologies de RoActemra par voie sous-cutanée (162 mg une fois par semaine et 162 mg toutes les deux semaines) ont été comparées à deux groupes placebo différents, selon une randomisation 2:1:1:1.

Tous les patients ont reçu un traitement de fond par corticoïde (prednisone). Chacun des groupes traités par RoActemra et l'un des groupes traités par placebo suivent un traitement dégressif prédéterminé de 26 semaines de prednisone, tandis que le second groupe traité par placebo suit un traitement dégressif prédéterminé de 52 semaines de prednisone, conçu pour être plus conforme avec la pratique standard.

La durée de la corticothérapie pendant la phase de sélection et avant l'initiation de RoActemra (ou placebo) était similaire dans les 4 groupes de traitement (voir Tableau 3).

Tableau 3. Durée de la corticothérapie pendant la phase de sélection dans l'étude WA28119

	Placebo + traitement dégressif de 26 semaines de prednisone N=50	Placebo + traitement dégressif de 52 semaines de prednisone N=51	RoActemra 162mg SC une fois par semaine + traitement dégressif de 26 semaines de prednisone N=100	RoActemra 162 mg SC toutes les 2 semaines + traitement dégressif de 26 semaines de prednisone N=49
Durée (jours)				
Moyenne (SD)	35,7 (11,5)	36,3 (12,5)	35,6 (13,2)	37,4 (14,4)
Médiane	42,0	41,0	41,0	42,0
Min – Max	6 - 63	12 – 82	1 - 87	9 - 87

Le critère de jugement principal d'efficacité, évalué par la proportion de patients atteignant une rémission prolongée en l'absence de corticoïde à la semaine 52, dans le groupe traité par RoActemra en association à un traitement dégressif de 26 semaines de prednisone, par rapport au groupe traité par placebo en association à un traitement dégressif de 26 semaines de prednisone, a été atteint (voir Tableau 4).

Le principal critère secondaire, également basé sur la proportion de patients atteignant une rémission prolongée à la semaine 52, comparant le groupe traité par RoActemra en association à un traitement dégressif de 26 semaines de prednisone au groupe traité par placebo en association à un traitement dégressif de 52 semaines de prednisone, a également été atteint (voir Tableau 4).

Un effet supérieur du traitement, statistiquement significatif, a été observé en faveur de RoActemra par rapport au placebo en atteignant une rémission prolongée en l'absence de corticoïde à 52 semaines dans le groupe traité par RoActemra en association à un traitement dégressif de 26 semaines de prednisone, par rapport aux groupes traités par placebo en association à un traitement dégressif de 26 semaines de prednisone et placebo en association à un traitement dégressif de 52 semaines de prednisone.

Le pourcentage de patients ayant atteint une rémission prolongée à la semaine 52 est présenté dans le Tableau 4.

Critères secondaires

L'évaluation du délai avant la première poussée d'ACG a montré une réduction significative du risque de poussée dans le groupe traité par RoActemra par voie sous-cutanée une fois par semaine par rapport aux groupes traités par placebo en association à un traitement dégressif de 26 semaines ou de 52 semaines de prednisone, et dans le groupe traité par RoActemra par voie sous-cutanée toutes les deux semaines par rapport au groupe traité par placebo plus 26 semaines de prednisone (pour une comparaison à un seuil de significativité de 0,01). L'administration de RoActemra par voie sous-cutanée une fois par semaine a également montré une réduction cliniquement significative du risque de poussée par rapport au placebo plus 26 semaines de prednisone, à la fois chez les patients qui sont entrés dans l'essai avec une ACG en rechute et chez ceux qui étaient nouvellement diagnostiqués (voir Tableau 4).

Dose cumulée de corticoïdes

La dose cumulée de prednisone à la semaine 52 a été significativement plus basse dans les deux groupes traités par RoActemra par rapport aux deux groupes traités par placebo (Tableau 4). Dans une analyse séparée des patients ayant reçu de la prednisone de secours pour traiter une poussée d'ACG pendant les 52 premières semaines, la dose cumulée de prednisone était très variable. Les doses médianes pour les patients en échappement thérapeutique étaient respectivement de 3129,75 mg et 3847 mg dans les groupes traités par RoActemra une fois par semaine et toutes les deux semaines. Ces deux doses sont nettement plus basses que celles mesurées dans les groupes traités par placebo en association à un traitement dégressif de 26 semaines et de 52 semaines de prednisone, qui sont respectivement de 4023,5 mg et 5389,5 mg.

Tableau 4. Résultats d'efficacité de l'étude WA28119

	Placebo + traitement dégressif de 26 semaines de prednisone N=50	Placebo + traitement dégressif de 52 semaines de prednisone N=51	RoActemra 162 mg SC une fois par semaine + traitement dégressif de 26 semaines de prednisone N=100	RoActemra 162 mg SC toutes les 2 semaines + traitement dégressif de 26 semaines de prednisone N=49
Critère de jugement principal				
Rémission prolongée**** (groupes Tocilizumab vs Placebo+26)				
Répondeurs à la semaine 52, n (%)	7 (14%)	9 (17,6%)	56 (56%)	26 (53,1%)
Différence non corrigée en proportions (IC à 99,5%)	N/A	N/A	42%* (18,00 – 66,00)	39,06%* (12,46 – 65,66)
Principal critère secondaire				
Rémission prolongée (groupes Tocilizumab vs Placebo+52)				
Répondeurs à la semaine 52, n (%)	7 (14%)	9 (17,6%)	56 (56%)	26 (53,1%)
Différence non corrigée en proportions (IC à 99,5%)	N/A	N/A	38,35%* (17,89 – 58,81)	35,41%** (10,41 – 60,41)

	Placebo + traitement dégressif de 26 semaines de prednisone N=50	Placebo + traitement dégressif de 52 semaines de prednisone N=51	RoActemra 162 mg SC une fois par semaine + traitement dégressif de 26 semaines de prednisone N=100	RoActemra 162 mg SC toutes les 2 semaines + traitement dégressif de 26 semaines de prednisone N=49
Autres critères secondaires				
Délai avant la première poussée d'ACG ¹ (groupes Tocilizumab vs Placebo+26) HR (IC à 99%)	N/A	N/A	0,23* (0,11 – 0,46)	0,28** (0,12 – 0,66)
Délai avant la première poussée d'ACG ¹ (groupes Tocilizumab vs Placebo+52) HR (IC à 99%)	N/A	N/A	0,39** (0,18 – 0,82)	0,48 (0,20 - 1,16)
Délai avant la première poussée d'ACG ¹ (Patients en rechute ; groupes Tocilizumab vs Placebo+26) HR (IC à 99%)	N/A	N/A	0,23*** (0,09 – 0,61)	0,42 (0,14 – 1,28)
Délai avant la première poussée d'ACG ¹ (Patients en rechute; groupes Tocilizumab vs Placebo+52) HR (IC à 99%)	N/A	N/A	0,36 (0,13 – 1,00)	0,67 (0,21 – 2,10)
Délai avant la première poussée d'ACG ¹ (Patients nouvellement diagnostiqués ; groupes Tocilizumab vs Placebo + 26) HR (IC à 99%)	N/A	N/A	0,25*** (0,09 – 0,70)	0,20*** (0,05 – 0,76)
Délai avant la première poussée d'ACG ¹ (Patients nouvellement diagnostiqués ; groupes Tocilizumab vs Placebo + 52) HR (IC à 99%)	N/A	N/A	0,44 (0,14 – 1,32)	0,35 (0,09 – 1,42)
Dose cumulée de corticoïdes (mg)				
Médiane à la semaine 52 (groupes Tocilizumab vs Placebo + 26 ²)	3296,00	N/A	1862,00*	1862,00*
Médiane à la semaine 52 (groupes Tocilizumab vs Placebo + 52 ²)	N/A	3817,50	1862,00*	1862,00*
Critères exploratoires				
Taux annuel de rechute, Semaine 52 [§]				
	1,74	1,30	0,41	0,67
Moyenne (SD)	(2,18)	(1,84)	(0,78)	(1,10)

* p<0.0001

** p<0.005 (seuil de significativité pour les tests de supériorité principaux et secondaires principaux)

***Valeur descriptive de p <0.005

**** **Poussée: réapparition des signes ou des symptômes de l'ACG et/ou VS ≥ 30 mm/h** - Augmentation de la dose de prednisone requise

Rémission : absence de poussée et normalisation de la CRP

Rémission prolongée: rémission de la semaine 12 à la semaine 52 - Les patients doivent respecter la réduction progressive des doses de prednisone prévue par le protocole

¹ analyse du délai (en jours) entre la rémission clinique et la première poussée de la maladie

² les valeurs de p sont déterminées en utilisant une analyse Van Elteren pour les données non paramétriques

[§] les analyses statistiques n'ont pas été réalisées

N/A= Non applicable

HR = Hazard Ratio

IC = Intervalle de Confiance

Résultats relatifs à la qualité de vie

Dans l'étude WA28119, les résultats du SF-36 ont été séparés en scores de composantes physique et mentale (respectivement SCP et SCM). La variation moyenne du SCP à la semaine 52 par rapport à la valeur d'inclusion a été plus importante (plus d'amélioration) dans les groupes traités par RoActemra une fois par semaine et toutes les deux semaines [respectivement 4,10 et 2,76] par rapport aux deux groupes traités par placebo [placebo plus 26 semaines : -0,28 ; placebo plus 52 semaines : -1,49], bien que seule la comparaison entre RoActemra une fois par semaine en association à un traitement dégressif de 26 semaines de prednisone et placebo en association à un traitement dégressif de 52 semaines de prednisone (5,59 ; IC à 99% : 8,6 – 10,32) ait montré une différence statistiquement significative ($p=0,0024$). Pour le SCM, la variation moyenne à la semaine 52 par rapport à la valeur d'inclusion a été plus importante dans les groupes traités par RoActemra une fois par semaine et toutes les deux semaines [respectivement 7,28 et 6,12] par rapport au groupe traité par placebo en association à un traitement dégressif de 52 semaines de prednisone [2,84] (bien que les différences ne soient pas statistiquement significatives [$p=0,0252$ pour RoActemra une fois par semaine, $p=0,1468$ pour RoActemra toutes les deux semaines]) et similaire par rapport au groupe traité par placebo en association à un traitement dégressif de 26 semaines de prednisone [6,67].

L'Evaluation Globale de l'activité de la maladie par le Patient a été évaluée sur une Echelle Visuelle Analogique (EVA) de 0 à 100 mm. La variation moyenne sur l'EVA à la semaine 52 par rapport à la valeur d'inclusion a été moins importante (montrant une meilleure amélioration) dans les groupes traités par RoActemra une fois par semaine et toutes les deux semaines [respectivement -19,0 et -25,3] par rapport aux deux groupes traités par placebo [placebo plus 26 semaines -3,4 et placebo plus 52 semaines -7,2], bien que seul le groupe traité par RoActemra toutes les deux semaines en association à un traitement dégressif de 26 semaines de prednisone ait montré une différence statistiquement significative par rapport au placebo [placebo en association à un traitement dégressif de 26 semaines $p=0,0059$ et placebo en association à un traitement dégressif de 52 semaines $p=0,0081$].

Les variations des scores de FACIT-Fatigue à la semaine 52 par rapport aux valeurs d'inclusion ont été calculées pour tous les groupes. Les variations moyennes [SD] des scores ont été les suivantes : RoActemra une fois par semaine plus 26 semaines 5,61 [10,115], RoActemra toutes les deux semaines plus 26 semaines 1,81 [8,836], placebo plus 26 semaines 0,26 [10,702] et placebo plus 52 semaines -1,63 [6,753].

Les variations des scores de EQ5D à la semaine 52 par rapport aux valeurs d'inclusion ont été les suivantes : RoActemra une fois par semaine plus 26 semaines 0,10 [0,198], RoActemra toutes les deux semaines plus 26 semaines 0,05 [0,215], placebo plus 26 semaines 0,07 [0,293] et placebo plus 52 semaines -0,02 [0,159].

Les scores les plus élevés de FACIT-Fatigue et EQ5D indiquent une amélioration.

Voie intraveineuse

PR

Efficacité clinique

L'efficacité de RoActemra sur le soulagement des signes et des symptômes de la PR a été évaluée au cours de cinq études multicentriques randomisées en double aveugle. Les études I à V ont inclus des patients âgés d'au moins 18 ans présentant une PR active diagnostiquée selon les critères du Collège américain de rhumatologie (*American College of Rheumatology*, ACR), et qui présentaient au moins huit articulations douloureuses et six articulations gonflées à l'inclusion.

Dans l'étude I, RoActemra a été administré par voie intraveineuse toutes les quatre semaines en monothérapie. Au cours des études II, III et V, RoActemra a été administré par voie intraveineuse toutes les quatre semaines en association avec le MTX et comparé à l'association d'un placebo et du MTX. Dans l'étude IV, RoActemra a été administré par voie intraveineuse toutes les 4 semaines en association avec un autre DMARD et comparé à un placebo associé à un autre DMARD. Le critère de jugement principal de chacune des cinq études a été la proportion de patients atteignant une réponse ACR 20 à la semaine 24.

L'étude I a évalué 673 patients n'ayant pas été traités par MTX au cours des six mois précédant la randomisation, et n'ayant pas interrompu un précédent traitement par MTX à la suite d'effets toxiques cliniquement importants ou d'une absence de réponse. La majorité des patients (67 %) étaient naïfs de MTX. RoActemra a été administré toutes les quatre semaines en monothérapie à la posologie de 8 mg/kg. Le groupe de comparaison a reçu le MTX toutes les semaines (augmentation posologique de 7,5 mg à une dose maximale de 20 mg une fois par semaine au cours d'une période de huit semaines).

L'étude II, d'une durée de deux ans, comportant des analyses programmées aux semaines 24, 52, et 104, a évalué 1 196 patients ayant présenté une réponse clinique inadéquate au MTX. Les posologies de 4 ou 8 mg/kg de RoActemra ou un placebo ont été administrés toutes les quatre semaines en aveugle pendant 52 semaines en association avec une dose stable de MTX (10 mg à 25 mg une fois par semaine). Après la semaine 52, tous les patients pouvaient recevoir en ouvert la posologie de 8 mg/kg de RoActemra. Parmi les patients qui ont terminé l'étude et qui étaient randomisés dans le bras placebo + MTX, 86% d'entre eux ont reçu en ouvert 8mg/kg de RoActemra au cours de la 2^{ème} année. Le critère de jugement principal à la semaine 24 a été la proportion de patients ayant atteint une réponse ACR 20. À la semaine 52 et à la semaine 104, les critères de jugement principaux ont été la prévention des lésions articulaires et l'amélioration des capacités fonctionnelles.

L'étude III a évalué 623 patients ayant présenté une réponse clinique inadéquate au MTX. Les posologies de 4 ou 8 mg/kg de RoActemra ou un placebo ont été administrés toutes les quatre semaines, en association avec une dose stable de MTX (10 mg à 25 mg une fois par semaine).

L'étude IV a évalué 1 220 patients ayant présenté une réponse inadéquate à un ou plusieurs DMARDs. Une posologie de 8 mg/kg de RoActemra ou un placebo a été administré toutes les quatre semaines en association avec une dose stable de DMARD.

L'étude V a évalué 499 patients qui avaient présenté une réponse clinique inadéquate ou qui étaient intolérants à un ou plusieurs antagonistes du facteur de nécrose tumorale (anti-TNF). Le traitement par anti-TNF a été interrompu avant la randomisation. Les posologies de 4 ou 8 mg/kg de RoActemra ou un placebo ont été administrés toutes les quatre semaines en association avec une dose stable de MTX (10 mg à 25 mg une fois par semaine).

Réponse clinique

Dans toutes les études, les patients traités par RoActemra à la posologie de 8 mg/kg ont présenté des taux de réponse ACR 20, 50 et 70 statistiquement significativement supérieurs à ceux rapportés avec le groupe contrôle à 6 mois (Tableau 5). Dans l'étude I, la supériorité du RoActemra 8 mg/kg a été démontrée par rapport au MTX utilisé comme comparateur actif.

L'effet thérapeutique a été similaire chez les patients indépendamment du facteur rhumatoïde, de l'âge, du sexe, de la race, du nombre de traitements précédents ou de l'état de la maladie. Le délai d'apparition de la réponse a été rapide (dès la 2^{ème} semaine) et l'amplitude de la réponse a continué à augmenter au cours du traitement. Des réponses durables et continues ont été observées pendant plus de 3 ans dans les études d'extension en ouvert I- V.

Chez les patients traités par RoActemra 8 mg/kg, des améliorations significatives ont été constatées pour toutes les composantes individuelles de la réponse ACR, notamment : nombre d'articulations douloureuses et gonflées ; évaluation globale par le patient et par le médecin ; scores de handicap fonctionnel ; évaluation de la douleur et CRP, par rapport aux patients recevant le placebo plus MTX ou d'autre DMARD dans toutes les études.

Les patients des études I à V avaient un score d'activité de la maladie (DAS28) moyen compris entre 6,5 et 6,8 à l'inclusion. Une diminution significative moyenne du score DAS28 par rapport à la valeur à l'inclusion, comprises entre - 3,1 et - 3,4, a été observée chez les patients traités par RoActemra, comparés au groupe contrôle (diminutions comprises entre - 1,3 et -2,1). La proportion de patients ayant atteint une rémission DAS28 (DAS28 < 2,6) à 24 semaines a été significativement supérieure chez les patients recevant RoActemra (28 à 34 %) par rapport aux patients du groupe contrôle (1 à 12%). Dans l'étude II, 65% des patients ont atteint une rémission DAS28 < 2,6 à 104 semaines, contre 48% à 52 semaines, et 33% à 24 semaines.

Dans une analyse poolée des études II, III et IV, les proportions de patients ayant atteint une réponse ACR 20, 50 ou 70 ont été significativement supérieures (respectivement 59% contre 50%, 37% contre 27%, et 18% contre 11%) dans le groupe du RoActemra 8 mg/kg plus DMARD par rapport au groupe traité par le tocilizumab 4 mg/kg plus DMARD (p < 0,03). De même, la proportion de patients ayant atteint une rémission selon le score DAS28 (DAS28 < 2,6) a été significativement supérieure (respectivement 31% contre 16%) chez les patients recevant le RoActemra 8 mg/kg plus DMARD par rapport aux patients recevant le tocilizumab 4 mg/kg plus DMARD (p < 0,0001).

Tableau 5. Réponses ACR lors des études contrôlées versus placebo / MTX / DMARD (% de patients)

Sema ine	Étude I AMBITION		Étude II LITHE		Étude III OPTION		Étude IV TOWARD		Étude V RADIATE	
	TCZ 8 mg/kg	MTX	TCZ 8 mg/kg + MTX	PBO+ MTX	TCZ 8 mg/kg + MTX	PBO+ MTX	TCZ 8 mg/kg + DMARD	PBO+ DMARD	TCZ 8 mg/kg + MTX	PBO+ MTX
	N = 286	N = 284	N = 398	N = 393	N = 205	N = 204	N = 803	N = 413	N = 170	N = 158
ACR 20										
24	70 %***	52 %	56 %***	27 %	59 %***	26 %	61 %***	24 %	50 %***	10 %
52			56 %***	25 %						
ACR 50										
24	44 %**	33 %	32 %***	10 %	44 %***	11 %	38 %***	9 %	29 %***	4 %
52			36 %***	10 %						
ACR 70										
24	28 %**	15 %	13 %***	2 %	22 %***	2 %	21 %***	3 %	12 %**	1 %
52			20 %***	4 %						

TCZ - Tocilizumab

MTX - Méthotrexate

PBO - Placebo

DMARD - traitement de fond

** - p < 0,01, TCZ vs PBO + MTX / DMARD

*** - p < 0,0001, TCZ vs PBO + MTX / DMARD

Réponse clinique majeure

Après 2 ans de traitement avec RoActemra + MTX, 14% des patients ont atteint une réponse clinique majeure (maintien d'une réponse ACR70 pendant 24 semaines ou plus).

Réponse radiographique

Dans l'étude II, chez les patients ayant présenté une réponse inadéquate au MTX, la réduction de la progression des dommages structuraux articulaires a été évaluée par radiographie et exprimée par le changement du score total de Sharp modifié par Genant et ses composants, le score d'érosion et le score de pincement articulaire. La réduction de la progression des dommages structuraux articulaires a été mise en évidence par un taux de progression radiographique significativement moindre chez les patients traités par RoActemra comparé au groupe contrôle (Tableau 6).

Durant la phase d'extension en ouvert de l'étude II, l'inhibition de la progression des dommages structuraux articulaires chez les patients traités par RoActemra + MTX a été maintenue durant la 2^{ème} année de traitement. La variation moyenne du score total de Sharp par Genant entre l'inclusion et la semaine 104 a été significativement plus basse chez les patients randomisés dans le bras RoActemra 8 mg/kg + MTX (p < 0,0001) que chez les patients randomisés dans le bras placebo + MTX.

Tableau 6. Changements radiographiques moyens au cours des 52 semaines de l'étude II

	PBO+ MTX (+TCZ à partir de la semaine 24) N = 393	TCZ 8 mg/kg + MTX N = 398
Score total de Sharp modifié par Genant	1,13	0,29 *
Score d'érosion	0,71	0,17 *
Score de pincement articulaire	0,42	0,12 **

PBO - Placebo

MTX - Méthotrexate

TCZ - Tocilizumab

* - $p \leq 0,0001$, TCZ vs PBO + MTX

** - $p < 0,005$, TCZ vs PBO + MTX

Après 1 an de traitement avec RoActemra + MTX, 85% des patients (n=348) n'ont présenté aucune progression des dommages structuraux articulaires, définie par une modification du score total de Sharp de zéro ou moins, contre 67% chez les patients sous placebo + MTX (n=290) ($p \leq 0,001$). Ces résultats restent similaires après 2 ans de traitement (83% ; n=353). Quatre-vingt treize pour cent des patients (93% ; n=271) n'ont présenté aucune progression entre les semaines 52 et 104.

Résultats relatifs à l'état de santé et à la qualité de vie

Les patients traités par RoActemra ont noté une amélioration de leurs capacités fonctionnelles dans les questionnaires d'auto-évaluation (questionnaire d'évaluation de l'état de santé (HAQ-DI), SF-36 et fatigue mesurée à l'aide des scores d'évaluation fonctionnelle du traitement de maladies chroniques (FACIT-Fatigue)). Des améliorations statistiquement significatives du HAQ-DI ont été observées chez les patients traités par RoActemra par rapport aux patients ayant reçu des DMARDs. Au cours de la phase en ouvert de l'étude II, l'amélioration de la capacité fonctionnelle a été maintenue jusqu'à 2 ans. A la semaine 52, la variation moyenne du HAQ-DI a été de -0,58 dans le bras RoActemra 8 mg/kg + MTX, par rapport à -0,39 dans le bras placebo + MTX. La variation moyenne du HAQ-DI a été maintenue jusqu'à la semaine 104 dans le bras RoActemra 8 mg/kg + MTX (-0,61).

Concentration en hémoglobine

Des augmentations statistiquement significatives des concentrations en hémoglobine ont été observées avec RoActemra par rapport aux DMARDs ($p < 0,0001$) à la semaine 24. Les concentrations moyennes en hémoglobine ont augmenté dès la 2^{ème} semaine, et sont restées dans la limite de la normale jusqu'à la 24^{ème} semaine.

RoActemra versus adalimumab en monothérapie

L'étude VI (WA19924), étude de 24 semaines en double aveugle comparant le tocilizumab en monothérapie à l'adalimumab en monothérapie, a évalué 326 patients atteints de PR intolérants au MTX ou pour lesquels la poursuite du traitement par MTX était inappropriée (y compris ceux présentant une réponse inadéquate au MTX). Les patients du groupe tocilizumab ont reçu une perfusion intraveineuse (IV) de tocilizumab (8mg/kg) toutes les 4 semaines et une injection sous-cutanée (SC) de placebo toutes les 2 semaines. Les patients du groupe adalimumab ont reçu une injection SC d'adalimumab (40 mg) toutes les 2 semaines et une perfusion IV de placebo toutes les 4 semaines.

Une efficacité supérieure statistiquement significative a été observée en faveur du tocilizumab versus adalimumab sur le contrôle de l'activité de la maladie de l'inclusion à la semaine 24, d'une part sur le critère de jugement principal, la variation moyenne du score DAS28, et d'autre part sur tous les critères secondaires (Tableau 7).

Tableau 7. Résultats d'efficacité pour l'étude VI (WA19924)

	ADA + Placebo (IV) N = 162	TCZ + Placebo (SC) N = 163	Valeur de p ^(a)
Critère de jugement principal – Variation moyenne à la Semaine 24 par rapport à l'inclusion			
DAS28 (moyenne ajustée)	-1,8	-3,3	
Différence sur les moyennes ajustées (IC à 95%)		-1,5 (-1,8, -1,1)	<0,0001
Critères secondaires – Pourcentage de répondeurs à la Semaine 24 ^(b)			
DAS28 < 2,6, n (%)	17 (10,5)	65 (39,9)	<0,0001
DAS28 ≤ 3,2, n (%)	32 (19,8)	84 (51,5)	<0,0001
Réponse ACR20, n (%)	80 (49,4)	106 (65,0)	0,0038
Réponse ACR50, n (%)	45 (27,8)	77 (47,2)	0,0002
Réponse ACR70, n (%)	29 (17,9)	53 (32,5)	0,0023

^a La valeur de p est ajustée sur la région et l'ancienneté de la PR pour tous les critères et sur la valeur à l'inclusion pour toutes les variables continues.

^b En cas de données manquantes, patients considérés comme non-répondeurs. La procédure de Bonferroni-Holm est utilisée pour les test multiples

Le profil global des événements indésirables cliniques était similaire entre RoActemra et adalimumab. La proportion de patients présentant des événements indésirables graves était équilibrée entre les groupes de traitement (RoActemra 11,7% versus adalimumab 9,9%). Les types d'effets indésirables dans le groupe RoActemra étaient cohérents avec le profil de tolérance connu de RoActemra, et la fréquence des effets indésirables rapportés était similaire à celle présentée dans le Tableau 1. Une incidence plus élevée des infections et infestations a été rapportée dans le bras RoActemra (48% versus 42%), mais sans différence sur l'incidence des infections graves (3,1%). Les deux traitements ont induit le même type de modifications des paramètres biologiques (diminution du nombre de neutrophiles et de plaquettes, augmentation du taux des ALAT et ASAT ainsi que des lipides). Cependant, l'amplitude et la fréquence des modifications observées étaient plus importantes avec RoActemra versus adalimumab. Quatre (2,5%) patients dans le groupe RoActemra et deux (1,2%) patients dans le groupe adalimumab ont présenté une diminution du nombre de neutrophiles de grade CTC 3 ou 4. Onze (6,8%) patients dans le groupe RoActemra et cinq (3,1%) patients dans le groupe adalimumab ont présenté une augmentation du taux d'ALAT de grade CTC 2 ou plus. L'augmentation moyenne du taux de LDL par rapport à l'inclusion était respectivement de 0,64 mmol/L (25 mg/dL) pour les patients du groupe RoActemra et de 0,19 mmol/L (7 mg/dL) pour les patients du groupe adalimumab. La tolérance observée dans le groupe RoActemra était cohérente avec le profil de tolérance connu de RoActemra et aucun nouvel effet indésirable, ni effet indésirable inattendu, n'a été observé (voir Tableau 1).

5.2 Propriétés pharmacocinétiques

La pharmacocinétique de RoActemra est caractérisée par une élimination non linéaire qui est une combinaison de clairance linéaire et d'élimination de Michaelis-Menten. La partie non linéaire de l'élimination de RoActemra entraîne une augmentation de l'exposition qui est plus que proportionnelle à la dose. Les paramètres pharmacocinétiques de RoActemra ne changent pas avec le temps. En raison de l'effet de la clairance totale sur les concentrations sériques en RoActemra, la demi-vie de RoActemra est aussi concentration-dépendante et varie selon le niveau de concentration sérique. Les analyses pharmacocinétiques de population quelle que soit la population de patients testée jusqu'à présent n'indique pas de relation entre la clairance apparente et la présence d'anticorps anti-médicament.

PR

Voie intraveineuse

Les propriétés pharmacocinétiques de RoActemra ont été déterminées à l'aide d'une analyse pharmacocinétique de population menée sur une base de données regroupant 3552 patients atteints de PR traités par une perfusion d'une durée d'une heure de RoActemra aux posologies de 4 ou 8 mg/kg administrées toutes les 4 semaines pendant 24 semaines, ou par une injection sous-cutanée de 162 mg de RoActemra soit une fois par semaine soit toutes les deux semaines pendant 24 semaines.

Les paramètres suivants (valeurs moyennes attendues \pm SD) ont été estimés pour une dose de 8 mg/kg de RoActemra administrée toutes les 4 semaines : à l'état d'équilibre l'AUC = 38000 ± 13000 h. μ g/mL, la $C_{\min} = 15,9 \pm 13,1$ μ g/mL et la $C_{\max} = 182 \pm 50,4$ μ g/mL. Les ratios d'accumulation pour l'AUC et la C_{\max} ont été faibles, respectivement de 1,32 et 1,09. Le ratio d'accumulation a été supérieur pour la C_{\min} (2,49), ce qui était attendu compte tenu de la contribution de la clairance non linéaire à des concentrations plus faibles. L'état d'équilibre a été atteint après la première administration pour la C_{\max} , et après 8 et 20 semaines respectivement pour l'AUC et la C_{\min} . L'AUC, la C_{\min} et la C_{\max} de RoActemra ont augmenté avec l'augmentation de poids. Pour un poids ≥ 100 kg, la valeur moyenne attendue (\pm SD) à l'état d'équilibre de l'AUC, la C_{\min} et la C_{\max} de RoActemra étaient respectivement de 50000 ± 16800 μ g.h/mL, $24,4 \pm 17,5$ μ g/mL et $226 \pm 50,3$ μ g/mL ; ce qui est plus élevé que les valeurs moyennes observées dans la population de patients (indépendamment du poids) présentées ci-dessus. La courbe de dose-réponse de RoActemra s'aplatit à des posologies plus élevées, signifiant des gains d'efficacité plus faibles à chaque augmentation de la concentration de RoActemra, de sorte que des augmentations significatives de l'efficacité clinique n'aient pas été démontrées chez les patients traités avec RoActemra à une posologie supérieure à 800 mg. En conséquence, des doses supérieures à 800 mg par perfusion ne sont pas recommandées (voir rubrique 4.2).

Distribution

Chez les patients atteints de PR, le volume central de distribution a été de 3,72 L, le volume périphérique de distribution a été de 3,35 L, ce qui a conduit à un volume de distribution à l'état d'équilibre de 7,07 L.

Élimination

Après l'administration intraveineuse, RoActemra est éliminé de la circulation de manière biphasique. La clairance totale de RoActemra a été dépendante de la concentration, et égale à la somme des clairances linéaire et non linéaire. La valeur de la clairance linéaire a été estimée à 9,5 mL/h dans l'analyse pharmacocinétique de population. La clairance non linéaire, dépendante de la concentration, joue un rôle majeur aux concentrations faibles de RoActemra. Lorsque la voie de la clairance non linéaire est saturée, à des concentrations plus élevées de RoActemra, la clairance est principalement déterminée par la clairance linéaire.

La demi-vie ($t_{1/2}$) de RoActemra est dépendante de la concentration. A l'état d'équilibre, après une dose de 8 mg/kg administrée toutes les 4 semaines, la $t_{1/2}$ effective a diminué de 18 à 6 jours au fur et à mesure que les concentrations diminuent entre deux perfusions.

Linéarité

Les paramètres pharmacocinétiques de RoActemra n'ont pas changé avec le temps. Une augmentation non proportionnelle à la dose de l'AUC et de la C_{\min} a été observée pour les posologies de 4 et 8 mg/kg administrées toutes les 4 semaines. La C_{\max} a augmenté proportionnellement à la dose. À l'état d'équilibre, l'AUC et la C_{\min} attendues ont été respectivement 3,2 fois et 30 fois supérieures avec 8 mg/kg par rapport à la posologie de 4 mg/kg.

Voie sous-cutanée

Les propriétés pharmacocinétiques de RoActemra ont été déterminées à l'aide d'une analyse pharmacocinétique de population menée sur une base de données regroupant 3552 patients atteints de PR traités par 162 mg par voie sous-cutanée une fois par semaine, 162 mg par voie sous-cutanée toutes les deux semaines ou par 4 ou 8 mg/kg par voie intraveineuse toutes les quatre semaines pendant 24 semaines.

Les paramètres pharmacocinétiques de RoActemra n'ont pas varié avec le temps. Avec la dose de 162 mg une fois par semaine, les valeurs moyennes attendues (\pm SD) de l'AUC_{1 semaine}, de la C_{min} et de la C_{max} de RoActemra à l'état d'équilibre étaient respectivement de 7970 \pm 3432 $\mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{mL}$, 43,0 \pm 19,8 $\mu\text{g}/\text{mL}$ et 49,8 \pm 21,0 $\mu\text{g}/\text{mL}$. Les ratios d'accumulation pour l'AUC, la C_{min} et la C_{max} étaient respectivement de 6,32, 6,30 et 5,27. L'état d'équilibre a été atteint après la semaine 12 pour l'AUC, la C_{min} et la C_{max}.

Avec la dose de 162 mg toutes les deux semaines, les valeurs moyennes attendues (\pm SD) de l'AUC_{2 semaines}, de la C_{min} et de la C_{max} de RoActemra à l'état d'équilibre étaient respectivement de 3430 \pm 2660 $\mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{mL}$, 5,7 \pm 6,8 $\mu\text{g}/\text{mL}$ et 13,2 \pm 8,8 $\mu\text{g}/\text{mL}$. Les ratios d'accumulation pour l'AUC, la C_{min} et la C_{max} étaient respectivement de 2,67, 6,02 et 2,12. L'état d'équilibre a été atteint après la semaine 12 pour l'AUC et la C_{min} et après la semaine 10 pour la C_{max}.

Absorption

Après l'administration sous-cutanée chez des patients atteints de PR, le temps pour atteindre le pic de concentration de RoActemra dans le sérum t_{max} était de 2,8 jours. La biodisponibilité pour la formulation sous-cutanée était de 79%.

Elimination

A l'état d'équilibre, après l'administration sous-cutanée, la t_{1/2} effective peut atteindre 13 jours avec la dose de 162 mg une fois par semaine et 5 jours avec la dose de 162 mg toutes les deux semaines chez les patients atteints de PR.

AJIs

Voie sous-cutanée

Les paramètres pharmacocinétiques de RoActemra chez les patients atteints d'AJIs ont été caractérisés par une analyse pharmacocinétique de population incluant 140 patients traités par 8 mg/kg par voie intraveineuse toutes les 2 semaines (patients pesant \geq 30 kg), 12 mg/kg par voie intraveineuse toutes les 2 semaines (patients pesant moins de 30 kg), 162 mg par voie sous-cutanée toutes les semaines (patients pesant \geq 30 kg), 162 mg par voie sous-cutanée tous les 10 jours ou toutes les 2 semaines (patients pesant moins de 30 kg).

Il existe des données limitées sur les expositions suite à une administration par voie sous-cutanée de RoActemra chez les patients atteints d'AJIs âgés de moins de 2 ans et pesant moins de 10 kg. Les patients atteints d'AJIs doivent avoir un poids minimum de 10 kg afin de recevoir RoActemra (voir rubrique 4.2).

Tableau 8. Moyenne prédictive \pm écart type des paramètres pharmacocinétiques à l'état d'équilibre après administration sous-cutanée dans l'AJIs

Paramètres pharmacocinétiques de RoActemra	162 mg toutes les semaines \geq 30 kg	162 mg toutes les 2 semaines moins de 30 kg
C _{max} ($\mu\text{g}/\text{mL}$)	99,8 \pm 46,2	134 \pm 58,6
C _{min} ($\mu\text{g}/\text{mL}$)	79,2 \pm 35,6	65,9 \pm 31,3
C _{moyenne} ($\mu\text{g}/\text{mL}$)	91,3 \pm 40,4	101 \pm 43,2
Accumulation C _{max}	3,66	1,88
Accumulation C _{min}	4,39	3,21
Accumulation C _{moyenne} ou AUC _{τ} *	4,28	2,27

* τ = 1 semaine ou 2 semaines pour les 2 schémas d'administration par voie sous-cutanée

Après administration sous-cutanée, environ 90% de l'état d'équilibre a été atteint à la semaine 12 pour les 2 schémas posologiques de 162 mg par voie sous-cutanée toutes les semaines et toutes les 2 semaines.

Absorption

Après l'administration sous-cutanée chez des patients atteints d'AJIs, la demi-vie d'absorption était d'environ 2 jours, et la biodisponibilité pour la formulation sous-cutanée était de 95% chez des patients atteints d'AJIs.

Distribution

Chez les patients pédiatriques atteints d'AJIs, le volume central de distribution était de 1,87 L, le volume périphérique de distribution était de 2,14 L, conduisant à un volume de distribution à l'état d'équilibre de 4,01 L.

Elimination

La clairance totale du tocilizumab dépend de la concentration et est la somme de la clairance linéaire et non linéaire. La valeur de la clairance linéaire a été estimée dans l'analyse pharmacocinétique de population et était de 5,7 mL/h chez les patients pédiatriques atteints d'arthrite juvénile idiopathique systémique. Après l'administration sous-cutanée, la $t_{1/2}$ effective de RoActemra chez les patients atteints d'AJIs peut atteindre 14 jours pour les 2 schémas posologiques de 162 mg toutes les semaines et toutes les 2 semaines à l'état d'équilibre.

AJIp

Voie sous-cutanée

Les paramètres pharmacocinétiques de RoActemra chez les patients atteints d'AJIp ont été caractérisés par une analyse pharmacocinétique de population incluant 237 patients traités par 8 mg/kg par voie intraveineuse toutes les 4 semaines (patients pesant ≥ 30 kg), 10 mg/kg par voie intraveineuse toutes les 4 semaines (patients pesant moins de 30 kg), 162 mg par voie sous-cutanée toutes les 2 semaines (patients pesant ≥ 30 kg), ou 162 mg par voie sous-cutanée toutes les 3 semaines (patients pesant moins de 30 kg).

Tableau 9. Moyenne prédictive \pm écart type des paramètres pharmacocinétiques à l'état d'équilibre après administration sous-cutanée dans l'AJIp

Paramètres pharmacocinétiques de RoActemra	Voie sous-cutanée	
	162 mg toutes les 2 semaines ≥ 30 kg	162 mg toutes les 3 semaines moins de 30 kg
C_{max} ($\mu\text{g/mL}$)	29,4 \pm 13,5	75,5 \pm 24,1
C_{min} ($\mu\text{g/mL}$)	11,8 \pm 7,08	18,4 \pm 12,9
$C_{moyenne}$ ($\mu\text{g/mL}$)	21,7 \pm 10,4	45,5 \pm 19,8
Accumulation C_{max}	1,72	1,32
Accumulation C_{min}	3,58	2,08
Accumulation $C_{moyenne}$ ou AUC_{τ} *	2,04	1,46

* τ = 2 semaines ou 3 semaines pour les 2 schémas d'administration par voie sous-cutanée

Après administration intraveineuse, environ 90% de l'état d'équilibre a été atteint à la semaine 12 pour la dose de 10 mg/kg (poids < 30 kg) et à la semaine 16 pour la dose de 8 mg/kg (poids ≥ 30 kg). Après administration sous-cutanée, environ 90% de l'état d'équilibre a été atteint à la semaine 12 pour les deux schémas posologiques de 162 mg par voie sous-cutanée toutes les 2 semaines et toutes les 3 semaines.

Absorption

Après l'administration sous-cutanée chez des patients atteints d'AJIp, la demi-vie d'absorption était d'environ 2 jours, et la biodisponibilité pour la formulation sous-cutanée était de 96% chez des patients atteints d'AJIp.

Distribution

Chez les patients pédiatriques atteints d'AJIp, le volume central de distribution était de 1,97 L, le volume périphérique de distribution était de 2,03 L, conduisant à un volume de distribution à l'état d'équilibre de 4,0 L_z.

Elimination

L'analyse pharmacocinétique de population pour les patients atteints d'AJIp a montré un impact lié à la taille sur la clairance linéaire, de sorte que la posologie doit prendre en compte le poids corporel (voir le Tableau 9).

Après l'administration sous-cutanée, à l'état d'équilibre, entre deux doses, la $t_{1/2}$ effective de RoActemra chez les patients atteints d'AJIp peut atteindre 10 jours pour les patients de poids inférieur à 30 kg (162 mg par voie sous-cutanée toutes les 3 semaines) et 7 jours pour les patients de poids \geq 30 kg (162 mg par voie sous-cutanée toutes les 2 semaines). Après l'administration intraveineuse, le tocilizumab a une élimination biphasique de la circulation. La clairance totale du tocilizumab dépend de sa concentration et est la somme de la clairance linéaire et non linéaire. La valeur de la clairance linéaire a été estimée dans l'analyse pharmacocinétique de population et était de 6,25 mL/h. La clairance non linéaire concentration-dépendante joue un rôle majeur à de faibles concentrations de tocilizumab. Lorsque la voie de clairance non linéaire est saturée, à des concentrations plus élevées de tocilizumab, la clairance est principalement déterminée par la clairance linéaire.

ACG

Voie sous-cutanée

La pharmacocinétique de RoActemra chez les patients atteints d'ACG a été déterminée en utilisant un modèle pharmacocinétique de population à partir d'un ensemble de données d'analyse composées de 149 patients atteints d'ACG traités par 162 mg par voie sous-cutanée une fois par semaine ou 162 mg par voie sous-cutanée toutes les deux semaines. Le modèle développé avait la même structure que le modèle pharmacocinétique de population développé plus tôt basé sur les données des patients atteints de PR (voir Tableau 10).

Tableau 10. Moyenne prévue \pm SD des paramètres pharmacocinétiques à l'état d'équilibre après administration sous-cutanée dans l'ACG

Paramètres pharmacocinétiques de RoActemra	Voie sous-cutanée	
	162 mg toutes les deux semaines	162 mg une fois par semaine
C_{max} (μ g/mL)	19,3 \pm 12,8	73 \pm 30,4
C_{min} (μ g/mL)	11,1 \pm 10,3	68,1 \pm 29,5
$C_{moyenne}$ (μ g/mL)	16,2 \pm 11,8	71,3 \pm 30,1
Accumulation C_{max}	2,18	8,88
Accumulation C_{min}	5,61	9,59
Accumulation $C_{moyenne}$ ou AUC_{τ} *	2,81	10,91

* τ = 2 semaines ou 1 semaine pour les 2 schémas d'administration par voie sous-cutanée

Le profil à l'état d'équilibre suivant l'administration de RoActemra une fois par semaine était presque plat, avec de très légères fluctuations entre les valeurs minimales et maximales, tandis que des fluctuations substantielles ont été observées avec RoActemra administré toutes les deux semaines. Environ 90% de l'état d'équilibre (AUC τ) était atteint à la semaine 14 dans le groupe traité par RoActemra toutes les deux semaines et à la semaine 17 dans le groupe traité par RoActemra une fois par semaine.

Selon la caractérisation actuelle de la pharmacocinétique, des concentrations en RoActemra plus élevées de 50% sont observées dans cette population par rapport aux concentrations moyennes issues d'un vaste ensemble de données provenant de la population PR. Les raisons de ces différences sont inconnues. Les différences pharmacocinétiques n'étant pas associées à des différences marquées au niveau des paramètres pharmacodynamiques, la pertinence clinique est inconnue.

Chez les patients atteints d'ACG, une exposition plus élevée a été observée chez les patients de faible poids corporel. Pour le régime d'administration de 162 mg par semaine, la concentration plasmatique moyenne à l'équilibre a été de 51% plus élevée chez les patients dont le poids corporel était inférieur à 60 kg par rapport aux patients pesant entre 60 et 100 kg. Pour le régime d'administration de 162 mg toutes les deux semaines, la concentration plasmatique moyenne à l'équilibre a été de 129% plus élevée chez les patients dont le poids corporel était inférieur à 60 kg par rapport aux patients pesant entre 60 et 100 kg. Il existe des données limitées pour les patients de plus de 100 kg (n=7).

Absorption

Suivant l'administration sous-cutanée chez les patients atteints d'ACG, la demi-vie d'absorption $t_{1/2}$ était d'environ 4 jours. La biodisponibilité pour la forme SC était de 0,8. Les valeurs médianes du T_{max} étaient de 3 jours après l'administration de RoActemra une fois par semaine et de 4,5 jours après l'administration toutes les deux semaines.

Distribution

Chez les patients atteints d'ACG, le volume central de distribution était de 4,09 L et le volume périphérique de distribution était de 3,37 L, résultant en un volume de distribution à l'état d'équilibre de 7,46 L.

Elimination

La clairance totale de RoActemra était concentration-dépendante et la somme des clairances linéaire et non linéaire. La clairance linéaire était estimée comme un paramètre dans l'analyse pharmacocinétique de population et était de 6,7 mL/h chez les patients atteints d'ACG.

Chez les patients atteints d'ACG, à l'état d'équilibre, la $t_{1/2}$ efficace de RoActemra variait entre 18,3 et 18,9 jours pour une administration de 162 mg une fois par semaine, et entre 4,2 et 7,9 jours pour une administration de 162 mg toutes les deux semaines. Aux concentrations sériques élevées, lorsque la clairance totale est dominée par la clairance linéaire, une $t_{1/2}$ efficace d'environ 32 jours a été calculée à partir des estimations des paramètres de population.

Populations spéciales

Insuffisance rénale : Aucune étude spécifique concernant les effets de l'insuffisance rénale sur les propriétés pharmacocinétiques de RoActemra n'a été effectuée. La plupart des patients de l'analyse pharmacocinétique de population dans les études sur la PR et l'ACG présentaient une fonction rénale normale ou une insuffisance rénale légère. L'insuffisance rénale légère (clairance de la créatinine estimée calculée avec la formule de Cockcroft-Gault) n'a pas eu d'impact sur les propriétés pharmacocinétiques de RoActemra.

Environ un tiers des patients de l'étude sur l'ACG présentait une insuffisance rénale modérée à l'inclusion (clairance de la créatinine estimée de 30 à 59 mL/min). Aucun impact sur l'exposition de RoActemra n'a été observé chez ces patients.

Aucun ajustement de dose n'est nécessaire chez les patients présentant une insuffisance rénale légère à modérée.

Insuffisance hépatique : Aucune étude spécifique concernant l'effet de l'insuffisance hépatique sur les propriétés pharmacocinétiques de RoActemra n'a été effectuée.

Age, sexe et ethnicité : Les analyses pharmacocinétiques de population menées chez les patients atteints de PR et d'ACG ont montré que l'âge, le sexe et l'origine ethnique n'affectaient pas les propriétés pharmacocinétiques de RoActemra.

Les résultats de l'analyse pharmacocinétique de population chez les patients atteints d'AJIs et d'AJIp ont confirmé que la taille est la seule covariable ayant un impact significatif sur la pharmacocinétique de RoActemra y compris sur l'élimination et l'absorption, de sorte que la posologie doit prendre en compte le poids corporel (voir Tableaux 8 et 9).

5.3 Données de sécurité préclinique

Les données non cliniques issues des études conventionnelles de pharmacologie de sécurité, de toxicologie en administration répétée, de génotoxicité, et de toxicité sur la reproduction et le développement n'ont pas révélé de risque particulier pour l'homme.

Aucune étude de cancérogénicité n'a été effectuée car les anticorps monoclonaux IgG1 ne sont pas considérés comme ayant un potentiel cancérogène intrinsèque.

Les données non-cliniques disponibles ont montré un effet de l'IL-6 sur la progression maligne et sur la résistance à l'apoptose de différents types de cancers. Ces données ne suggèrent pas l'existence d'un risque pour l'apparition ou la progression d'un cancer sous traitement par RoActemra. En outre, aucune lésion proliférative n'a été observée au cours d'une étude de toxicité chronique de 6 mois menée chez le singe cynomolgus ou chez la souris déficiente en IL-6.

Les données non-cliniques disponibles ne suggèrent aucun effet sur la fertilité sous traitement par RoActemra. Aucun effet sur les organes endocriniens et du système reproducteur n'a été mis en évidence au cours d'une étude de toxicité chronique chez le singe cynomolgus, et les capacités de reproduction n'ont pas été affectées chez des souris déficientes en IL-6. RoActemra administré à des singes cynomolgus au cours des phases précoces de la gestation n'a entraîné aucun effet toxique direct ou indirect sur la grossesse et le développement embryonnaire et fœtal. Cependant, une légère augmentation des avortements et de la mortalité embryonnaire et fœtale a été observée après une exposition systémique élevée (supérieure à 100 fois l'exposition chez l'homme) dans un groupe recevant une dose élevée de 50 mg/kg/jour, en comparaison avec les groupes contrôles ou recevant des doses plus faibles. Bien que l'IL-6 ne semble pas constituer une cytokine essentielle dans la croissance fœtale ou le contrôle immunologique de l'interface mère / fœtus, une relation entre cet effet et RoActemra ne peut pas être exclue.

Le traitement par un analogue murin n'a pas entraîné de toxicité chez la souris juvénile. En particulier, aucune altération n'a été observée en termes de croissance du squelette, de fonction immunitaire et de maturation sexuelle.

Le profil de sécurité non-clinique chez le singe cynomolgus ne suggère pas de différence entre les voies d'administration intraveineuse et sous-cutanée.

6. DONNEES PHARMACEUTIQUES

6.1 Liste des excipients

L-Histidine,
Chlorhydrate de L-Histidine monohydraté
L-Arginine/Chlorhydrate de L-Arginine
L-Méthionine
Polysorbate 80
Eau pour préparations injectables

6.2 Incompatibilités

En l'absence d'études de compatibilité, ce médicament ne doit pas être mélangé avec d'autres médicaments.

6.3 Durée de conservation

36 mois

6.4 Précautions particulières de conservation

A conserver au réfrigérateur (entre 2 °C et 8 °C). Ne pas congeler. Une fois sortie du réfrigérateur, la seringue préremplie peut être conservée jusqu'à 2 semaines à une température ne dépassant pas 30°C.

Conserver les seringues préremplies dans l'emballage extérieur à l'abri de la lumière et de l'humidité.

6.5 Nature et contenu de l'emballage extérieur

RoActemra se présente sous la forme de 0,9 mL de solution dans une seringue préremplie (verre de type I) avec un dispositif de mise en sécurité de l'aiguille. La seringue est fermée par un système rigide de protection de l'aiguille (joint en élastomère avec une coque en polypropylène) et un bouchon-piston (caoutchouc butyle avec un revêtement de résine fluorée).

Boîte de 4 seringues préremplies et conditionnement multiple contenant 12 (3 boîtes de 4) seringues préremplies. Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

6.6 Précautions particulières d'élimination et manipulation

RoActemra est présenté en seringue préremplie à usage unique avec un dispositif de mise en sécurité de l'aiguille. Après avoir retiré la seringue préremplie du réfrigérateur, la seringue préremplie doit être amenée à température ambiante (18°C à 28°C) en attendant entre 25 à 30 minutes avant d'injecter RoActemra. La seringue préremplie ne doit pas être secouée. Après avoir enlevé le capuchon, l'injection doit être débutée dans les 5 minutes, afin d'éviter que le médicament ne se dessèche et ne bloque l'aiguille. Si la seringue préremplie n'est pas utilisée dans les 5 minutes suivant le retrait du capuchon, vous devez la jeter dans un conteneur pour objets pointus et tranchants et utiliser une nouvelle seringue préremplie.

Si après l'insertion de l'aiguille, vous ne pouvez pas abaisser le piston, vous devez jeter la seringue préremplie dans un conteneur pour objets pointus et tranchants et utiliser une nouvelle seringue préremplie.

Ne pas utiliser ce médicament s'il est trouble ou contient des particules, s'il présente une couleur autre qu'incolore à jaune pâle, ou si n'importe quelle partie de la seringue préremplie semble être endommagée.

Des instructions complètes pour l'administration de RoActemra en seringue préremplie sont fournies dans la notice.

Tout produit non utilisé ou déchet doit être éliminé conformément à la réglementation en vigueur.

7. TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE

Roche Registration GmbH
Emil-Barell-Strasse 1
79639 Grenzach-Wyhlen
Allemagne

8. NUMERO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE

EU/1/08/492/007
EU/1/08/492/008

9. DATE DE PREMIERE AUTORISATION/DE RENOUVELLEMENT DE L'AUTORISATION

Date de première autorisation: 16 Janvier 2009
Date de dernier renouvellement: 25 Septembre 2013

10. DATE DE MISE A JOUR DU TEXTE

Des informations détaillées sur ce médicament sont disponibles sur le site internet de l'Agence européenne des médicaments <http://www.ema.europa.eu/>.

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

RoActemra 162 mg solution injectable en stylo prérempli.

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Chaque stylo prérempli contient 162 mg de tocilizumab dans 0,9 mL.

Le tocilizumab est un anticorps monoclonal, humanisé recombinant de la sous-classe des immunoglobulines G1 (IgG1) dirigé contre les récepteurs solubles et membranaires de l'interleukine-6 humaine.

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Solution injectable en stylo prérempli (ACTPen).

Solution incolore à jaune pâle.

4. DONNEES CLINIQUES

4.1 Indications thérapeutiques

RoActemra, en association au méthotrexate (MTX), est indiqué pour :

- le traitement de la polyarthrite rhumatoïde (PR) active, sévère et évolutive chez les patients adultes non précédemment traités par MTX.
- le traitement de la PR active, modérée à sévère, chez les patients adultes qui ont présenté soit une réponse inadéquate, soit une intolérance à un précédent traitement par un ou plusieurs traitements de fond (DMARDs) ou par un ou plusieurs antagonistes du facteur de nécrose tumorale (anti-TNF).

Chez ces patients, RoActemra peut être utilisé en monothérapie en cas d'intolérance au MTX, ou lorsque la poursuite du traitement par MTX est inadaptée.

Il a été montré que RoActemra, en association avec le méthotrexate, réduit le taux de progression des dommages structuraux articulaires mesurés par radiographie et améliore les capacités fonctionnelles.

RoActemra est indiqué pour le traitement de l'arthrite juvénile idiopathique systémique (AJIs) active chez les patients âgés de 12 ans et plus, qui ont présenté une réponse inadéquate à un précédent traitement par AINS et corticoïdes systémiques (voir rubrique 4.2).

RoActemra peut être utilisé en monothérapie (en cas d'intolérance au MTX ou lorsque le traitement par MTX est inadapté) ou en association au MTX.

RoActemra en association au méthotrexate (MTX) est indiqué pour le traitement de l'arthrite juvénile idiopathique polyarticulaire (AJIp : facteur rhumatoïde positif ou négatif et oligoarthrite étendue) chez les patients âgés de 12 ans et plus, qui ont présenté une réponse inadéquate à un précédent traitement par MTX (voir rubrique 4.2).

RoActemra peut être utilisé en monothérapie en cas d'intolérance au MTX, ou lorsque la poursuite du traitement par MTX est inadaptée.

RoActemra est indiqué pour le traitement des patients adultes atteints d'arthrite à cellules géantes (ACG).

4.2 Posologie et mode d'administration

La formulation sous-cutanée de tocilizumab est administrée à l'aide d'un stylo prérempli à usage unique. Le traitement doit être instauré par des professionnels de santé expérimentés dans le diagnostic et le traitement de la PR, de l'AJIs, de l'AJIp et/ou de l'ACG.

Le stylo prérempli ne doit pas être utilisé chez les enfants de moins de 12 ans en raison du risque potentiel d'injection intramusculaire due à la minceur de la couche de tissu sous-cutané.

La première injection doit être effectuée sous la supervision d'un professionnel de santé qualifié. Un patient ou un parent/tuteur peut injecter RoActemra uniquement si le médecin le juge approprié, si le patient ou le parent/tuteur accepte un suivi médical adéquat et s'il a été bien formé à la technique d'auto-injection.

Les patients passant de la formulation intraveineuse à la formulation sous-cutanée doivent recevoir leur première dose sous-cutanée à la date prévue de la prochaine dose intraveineuse, sous la supervision d'un professionnel de santé qualifié.

La Carte de Surveillance du Patient devra être remise à tous les patients traités par RoActemra.

Le médecin devra évaluer l'aptitude du patient ou des parents/tuteurs à l'utilisation du traitement par voie sous-cutanée à domicile et les informer de la nécessité de prévenir un professionnel de santé avant l'administration de la dose suivante s'il présente des symptômes d'une réaction allergique. Les patients doivent consulter immédiatement un médecin s'ils présentent des symptômes de réactions allergiques graves (voir rubrique 4.4).

Posologie

PR

La posologie recommandée est de 162 mg une fois par semaine, administrée par voie sous-cutanée.

Les informations disponibles sont limitées quant au passage de la formulation intraveineuse de RoActemra à la formulation sous-cutanée à dose fixe de RoActemra. La fréquence d'administration d'une fois par semaine doit être respectée.

Les patients passant de la formulation intraveineuse à la formulation sous-cutanée doivent recevoir leur première administration sous-cutanée à la date prévue de la prochaine dose intraveineuse, sous la supervision d'un professionnel de santé qualifié.

ACG

La posologie recommandée est de 162 mg une fois par semaine, administrée par voie sous-cutanée, en association à une corticothérapie dégressive. RoActemra peut être utilisé seul après l'arrêt des corticoïdes.

RoActemra ne doit pas être utilisé en monothérapie pour traiter une rechute aiguë (voir rubrique 4.4).

Compte tenu de la nature chronique de l'ACG, le traitement au-delà de 52 semaines doit être déterminé selon l'activité de la maladie, le jugement médical et le choix du patient.

PR et ACG

Adaptations posologiques en cas d'anomalies des paramètres biologiques (voir rubrique 4.4)

- Anomalies des enzymes hépatiques

Valeur des ALAT / ASAT	Conduite à tenir
> 1 à 3 x la limite supérieure de la normale (LSN).	<p>Modifier la dose du DMARD (PR) ou des immunomodulateurs associés (ACG), si approprié.</p> <p>En cas d'augmentations persistantes dans cet intervalle, réduire la fréquence d'injection de RoActemra à une injection toutes les 2 semaines ou interrompre RoActemra jusqu'à la normalisation de l'alanine aminotransférase (ALAT) ou de l'aspartate aminotransférase (ASAT).</p> <p>Réinstaurer le traitement à la posologie d'une injection par semaine ou toutes les deux semaines, en fonction de l'état clinique.</p>
> 3 à 5 x LSN	<p>Interrompre le traitement par RoActemra jusqu'à ce que les transaminases soient inférieures à 3 x LSN puis suivre les recommandations décrites ci-dessus pour les valeurs > 1 à 3 x LSN.</p> <p>En cas d'augmentations persistantes > 3 x LSN (confirmées par des dosages répétés, voir rubrique 4.4), arrêter le traitement par RoActemra.</p>
> 5 x LSN	Arrêter le traitement par RoActemra.

- Diminution du nombre de neutrophiles

L'instauration du traitement par RoActemra n'est pas recommandée chez les patients présentant un nombre de neutrophiles inférieur à $2\,000 \times 10^6/L$.

Nombre de neutrophiles (cellules $\times 10^6/L$)	Conduite à tenir
> 1000	Maintenir la dose recommandée.
500 < neutrophiles < 1000	<p>Interrompre le traitement par RoActemra .</p> <p>Lorsque les neutrophiles sont supérieurs à $1000 \times 10^6/L$, réinstaurer le traitement à la posologie d'une injection toutes les 2 semaines et l'augmenter à une injection par semaine, si l'état clinique le permet.</p>
< 500	Arrêter le traitement par RoActemra.

- Diminution du nombre de plaquettes

Numération plaquettaire (cellules / μ L)	Conduite à tenir
50 000 < plaquettes < 100 000	Interrompre le traitement par RoActemra. Lorsque les plaquettes sont supérieures à 100 000/ μ L, réinstaurer le traitement à la posologie d'une injection toutes les 2 semaines et l'augmenter à une injection par semaine, si l'état clinique le permet.
< 50 000	Arrêter le traitement par RoActemra.

PR et ACG

Dose oubliée

Le patient doit être prévenu, qu'en cas d'oubli d'une injection sous-cutanée hebdomadaire de RoActemra, il doit reprendre l'injection à la prochaine date préalablement programmée, afin de respecter un intervalle minimum de 7 jours entre 2 injections.

En cas d'injection sous-cutanée toutes les 2 semaines de RoActemra, si le patient se rend compte de l'oubli dans les 7 jours suivant la date initialement prévue de l'injection, la dose oubliée doit être injectée immédiatement et les injections suivantes doivent être poursuivies aux dates initialement prévues.

Populations spéciales

Patients âgés :

Aucun ajustement posologique n'est nécessaire chez les patients âgés de plus de 65 ans.

Insuffisance rénale :

Aucun ajustement posologique n'est nécessaire chez les patients présentant une insuffisance rénale légère ou modérée. RoActemra n'a pas été étudié chez les patients présentant une insuffisance rénale sévère (voir rubrique 5.2). Chez ces patients, la fonction rénale devra être étroitement surveillée.

Insuffisance hépatique :

RoActemra n'a pas été étudié chez les patients présentant une insuffisance hépatique. Par conséquent, aucune recommandation posologique ne peut être proposée.

Population pédiatrique

La tolérance et l'efficacité de la formulation sous-cutanée de RoActemra n'ont pas été établies chez les enfants de moins de 1 an. Aucune donnée n'est disponible.

La dose ne sera modifiée qu'en cas de variation significative du poids du patient au cours du temps. RoActemra peut être utilisé en monothérapie ou en association au MTX.

Patients atteints d'AJIs :

La posologie recommandée, par voie sous-cutanée, chez les enfants âgés de plus de 12 ans est de 162 mg, une fois toutes les semaines chez les patients dont le poids est supérieur ou égal à 30 kg ou 162 mg, une fois toutes les deux semaines chez les patients pesant moins de 30 kg.

Le stylo prérempli ne doit pas être utilisé chez les enfants de moins de 12 ans.

Les patients doivent avoir un poids minimum de 10 kg afin de recevoir RoActemra par voie sous-cutanée.

Patients atteints d'AJIp:

La posologie recommandée, par voie sous-cutanée, chez les enfants âgés de 12 ans et plus est de 162 mg une fois toutes les deux semaines chez les patients dont le poids est supérieur ou égal à 30 kg ou 162 mg une fois toutes les trois semaines chez les patients pesant moins de 30 kg.

Le stylo prérempli ne doit pas être utilisé chez les enfants de moins de 12 ans.

Adaptations posologiques en cas d'anomalies des paramètres biologiques (AJIs et AJIp)

Si cela est approprié, la dose du MTX associé et/ou des autres médicaments doit être modifiée ou ce(s) traitement(s) arrêté(s) et l'administration du tocilizumab interrompue jusqu'à l'évaluation de la situation clinique. De nombreuses situations pathologiques pouvant influencer les paramètres biologiques dans l'AJIs ou l'AJIp, la décision d'interrompre le traitement par tocilizumab en raison d'une anomalie des paramètres biologiques doit être basée sur l'évaluation médicale au cas par cas pour chaque patient

- Anomalies des enzymes hépatiques

Valeur des ALAT / ASAT	Conduite à tenir
> 1 à 3 x la limite supérieure de la normale (LSN).	Modifier la dose du MTX associé, si approprié En cas d'augmentations persistantes dans cet intervalle, interrompre RoActemra jusqu'à la normalisation des ALAT/ASAT
> 3 à 5 x LSN	Modifier la dose du MTX associé, si approprié Interrompre le traitement par RoActemra jusqu'à ce que les transaminases soient inférieures à 3 x LSN puis suivre les recommandations décrites ci-dessus pour les valeurs > 1 à 3 x LSN
> 5 x LSN	Arrêter le traitement par RoActemra Dans l'AJIs ou l'AJIp, la décision d'interrompre le traitement par tocilizumab en raison d'une anomalie des paramètres biologiques doit être basée sur l'évaluation médicale au cas par cas pour chaque patient

- Diminution du nombre de neutrophiles

Nombre de neutrophiles (cellules x 10⁶/L)	Conduite à tenir
> 1000	Maintenir la dose recommandée
500 < neutrophiles < 1000	Interrompre le traitement par RoActemra Lorsque les neutrophiles sont supérieurs à 1000 x 10 ⁶ /L, réinstaurer le traitement par RoActemra
< 500	Arrêter le traitement par RoActemra Dans l'AJIs ou l'AJIp, la décision d'interrompre le traitement par tocilizumab en raison d'une anomalie des paramètres biologiques doit être basée sur l'évaluation médicale au cas par cas pour chaque patients

- Diminution du nombre de plaquettes

Numération plaquettaire (cellules /μL)	Conduite à tenir
50 000 < plaquettes < 100 000	Modifier la dose du MTX associé, si approprié Interrompre le traitement par RoActemra Lorsque les plaquettes sont supérieures à 100 000/ μ L, réinstaurer le traitement par RoActemra
< 50 000	Arrêter le traitement par RoActemra Dans l'AJIs ou l'AJIp, la décision d'interrompre le traitement par tocilizumab en raison d'une anomalie des paramètres biologiques doit être basée sur l'évaluation médicale au cas par cas pour chaque patient

La réduction de la fréquence d'administration de tocilizumab en raison d'anomalies des paramètres biologiques n'a pas été étudiée chez les patients atteints d'AJIs ou d'AJIp.

La tolérance et l'efficacité de la formulation sous-cutanée de RoActemra n'ont pas été établies chez les enfants à l'exception de l'AJIs ou l'AJIp.

Les données disponibles pour la formulation intraveineuse suggèrent qu'une amélioration clinique est observée dans les 12 semaines suivant le début du traitement par RoActemra. La poursuite du traitement doit être reconsidérée avec attention chez un patient ne présentant aucune amélioration dans ce délai.

Dose oubliée

Si un patient atteint d'AJIs oublie une injection sous-cutanée de RoActemra programmée toutes les semaines dans les 7 jours suivant la date prévue, la dose manquée doit être administrée à la prochaine date prévue. Si un patient oublie une injection sous-cutanée de RoActemra programmée toutes les 2 semaines dans les 7 jours suivant la date prévue, la dose manquée doit être administrée dès qu'il s'en aperçoit et la dose suivante devra être administrée à la date préalablement programmée.

Si un patient atteint d'AJIp oublie une injection sous-cutanée de RoActemra dans les 7 jours suivant la date prévue, la dose manquée doit être administrée dès qu'il s'en aperçoit et la dose suivante devra être administrée à la date préalablement programmée. Si un patient oublie une injection sous-cutanée de RoActemra au-delà de 7 jours suivant la date prévue ou s'il ne sait pas quand s'injecter RoActemra, il doit prendre contact avec son médecin ou son pharmacien.

Méthode d'administration

RoActemra est utilisé par voie sous-cutanée

Après une formation appropriée à la technique d'injection sous-cutanée, les patients peuvent s'auto-injecter RoActemra si leur médecin les considère aptes à le faire.

Le contenu (0,9 mL) d'un stylo prérempli doit être administré en totalité par injection sous-cutanée.

Les sites d'injection recommandés (abdomen, cuisse et partie supérieure du bras) doivent être alternés et les injections ne doivent jamais être réalisées dans des grains de beauté, des cicatrices ou des zones où la peau est sensible, contusionnée, rouge, dure, ou non intacte.

Le stylo prérempli ne doit pas être agité.

Des instructions détaillées sur l'administration de RoActemra en stylo prérempli sont fournies dans la notice, voir rubrique 6.6.

4.3 Contre-indications

Hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique 6.1.

Infections sévères ou actives (voir rubrique 4.4).

4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

La forme pour administration sous-cutanée de RoActemra ne doit pas être utilisée par voie intraveineuse.

Traçabilité

Afin d'améliorer la traçabilité des médicaments biologiques, le nom de spécialité et le numéro de lot du produit administré doivent être clairement inscrits dans le dossier du patient.

Infections

Des infections graves et parfois d'issue fatale ont été rapportées chez des patients recevant des immunosuppresseurs dont RoActemra (voir rubrique 4.8). Le traitement par RoActemra ne doit pas être instauré chez des patients atteints d'infections actives (voir rubrique 4.3). Si un patient développe une infection grave, l'administration de RoActemra doit être interrompue jusqu'à ce que celle-ci soit contrôlée (voir rubrique 4.8). Les professionnels de santé doivent prendre toutes les précautions nécessaires avant d'utiliser RoActemra chez des patients présentant des antécédents d'infections chroniques ou récidivantes ou des pathologies sous-jacentes (par exemple, diverticulite, diabète et pneumopathie interstitielle) prédisposant aux infections.

Il est recommandé de faire preuve de la plus grande vigilance vis-à-vis de la détection précoce des infections graves chez les patients recevant des immunosuppresseurs tels que RoActemra dans la mesure où les signes et les symptômes d'inflammation aiguë peuvent être atténués, en raison de la suppression de la réaction de phase aiguë. Les effets du tocilizumab sur la protéine C réactive (CRP), les neutrophiles et les signes et symptômes d'une infection doivent être pris en compte par le médecin lorsque celui-ci recherche une infection potentielle chez le patient. Les patients et les parents/tuteurs des patients atteints d'AJIs ou d'AJIp doivent être informés de contacter immédiatement leur médecin si un symptôme quelconque suggérant une infection se manifeste, afin de pouvoir procéder à une évaluation rapide et à l'administration du traitement approprié.

Tuberculose

Comme cela est recommandé pour les autres traitements biologiques, un dépistage de la tuberculose doit être effectué chez tous les patients avant de commencer un traitement par RoActemra. Les patients présentant une tuberculose latente doivent être traités par antituberculeux avant l'instauration du traitement par RoActemra. Il est rappelé aux prescripteurs que les tests dermiques à la tuberculine et les tests sanguins de détection d'interféron gamma peuvent donner des faux-négatifs, en particulier chez les patients sévèrement malades ou immunodéprimés.

Les patients et les parents/tuteurs des patients atteints d'AJIs ou d'AJIp devront être informés de la nécessité de consulter un médecin si des signes ou des symptômes évoquant une tuberculose (par exemple toux persistante, amaigrissement/perte de poids, fébricule) apparaissent pendant ou après le traitement par RoActemra.

Réactivation virale

Des réactivations virales (par exemple virus de l'hépatite B) ont été rapportées sous biothérapies prescrites dans le cadre d'une PR. Dans les essais cliniques avec RoActemra, les patients présentant ou ayant un antécédent d'hépatite virale ont été exclus.

Complications de diverticulite

Des complications de diverticulite à type de perforation diverticulaire ont été rapportées peu fréquemment chez les patients traités par RoActemra (voir rubrique 4.8). RoActemra doit être utilisé avec précaution chez les patients présentant des antécédents d'ulcération intestinale ou de diverticulite. Les patients manifestant des symptômes pouvant suggérer une diverticulite compliquée, par exemple une douleur abdominale, une hémorragie et/ou un trouble inexplicable du transit intestinal avec fièvre doivent rapidement faire l'objet d'une évaluation afin d'identifier précocement une diverticulite, qui peut être associée à une perforation gastro-intestinale.

Réactions d'hypersensibilité

Des réactions graves d'hypersensibilité, y compris des réactions anaphylactiques, ont été rapportées en association avec RoActemra (voir rubrique 4.8). De telles réactions peuvent être plus sévères, voire potentiellement d'évolution fatale chez les patients qui ont présenté des réactions d'hypersensibilité lors de précédents traitements par tocilizumab, même lorsque ceux-ci ont reçu une prémédication par corticoïdes et antihistaminiques. Si une réaction anaphylactique ou toute autre réaction grave d'hypersensibilité apparaît, l'administration de RoActemra doit être immédiatement arrêtée, un traitement adapté instauré, et le traitement par tocilizumab doit être définitivement arrêté.

Pathologie hépatique active et insuffisance hépatique

Le traitement par RoActemra, en particulier lorsqu'il est administré en association avec le MTX, peut être associé à des augmentations des transaminases hépatiques. Par conséquent, toutes les précautions doivent être prises lorsqu'un traitement par RoActemra est envisagé chez des patients présentant une pathologie hépatique active ou une insuffisance hépatique (voir rubriques 4.2 et 4.8).

Hépatotoxicité

Des augmentations transitoires ou intermittentes, légères à modérées, des transaminases hépatiques ont été rapportées fréquemment lors du traitement par RoActemra (voir rubrique 4.8). Une augmentation de la fréquence de ces élévations a été observée lorsque des médicaments potentiellement hépatotoxiques (par exemple, MTX) ont été utilisés en association avec RoActemra. En fonction de l'état clinique, d'autres tests de la fonction hépatique, notamment la bilirubine, doivent être envisagés.

Des cas graves de lésions hépatiques d'origine médicamenteuse, y compris des cas d'insuffisance hépatique aiguë, d'hépatite et d'ictère, ont été observés avec RoActemra (voir rubrique 4.8). Ces lésions hépatiques graves sont survenues entre 2 semaines à plus de 5 ans après le début du traitement par RoActemra. Des cas d'insuffisance hépatique ayant nécessité une transplantation hépatique ont été rapportés. Les patients doivent être incités à consulter immédiatement un médecin s'ils présentent des signes et des symptômes d'atteinte hépatique.

L'instauration d'un traitement par RoActemra doit être effectuée avec précaution chez les patients présentant des augmentations des ALAT ou ASAT $> 1,5 \times \text{LSN}$. Chez les patients présentant une augmentation des ALAT ou ASAT $> 5 \times \text{LSN}$, le traitement n'est pas recommandé.

Chez les patients atteints de PR, d'ACG, d'AJI_p et d'AJIs, les ALAT/ASAT doivent être contrôlées toutes les 4 à 8 semaines pendant les 6 premiers mois du traitement et par la suite toutes les 12 semaines. Pour connaître les adaptations posologiques recommandées en fonction du taux des transaminases, y compris les règles d'arrêt du traitement par RoActemra, voir rubrique 4.2. En cas d'augmentations des ALAT ou ASAT > 3 à $5 \times \text{LSN}$, le traitement par RoActemra doit être interrompu.

Anomalies hématologiques

Des diminutions du nombre de neutrophiles et de plaquettes sont survenues après un traitement par tocilizumab à la dose de 8 mg/kg associé au MTX (voir rubrique 4.8). Le risque de neutropénie pourrait être plus élevé chez les patients précédemment traités par un anti-TNF.

L'instauration du traitement par RoActemra n'est pas recommandée chez les patients présentant un nombre de neutrophiles inférieur à $2\,000 \times 10^6/\text{L}$. L'instauration d'un traitement par RoActemra doit être envisagée avec précaution chez les patients présentant des diminutions du nombre de plaquettes ($< 100\,000/\mu\text{L}$). La poursuite du traitement n'est pas recommandée chez les patients présentant un nombre de neutrophiles $< 500 \times 10^6/\text{L}$ ou un nombre de plaquettes $< 50\,000/\mu\text{L}$.

Des neutropénies sévères peuvent être associées à un risque accru d'infections graves, bien qu'à ce jour il n'y ait pas de relation clairement établie entre la diminution du nombre de neutrophiles et la survenue d'infections graves dans les essais cliniques menés avec RoActemra.

Chez les patients atteints de PR et d'ACG, les neutrophiles et les plaquettes doivent être contrôlés 4 à 8 semaines après le début du traitement, et par la suite conformément aux pratiques cliniques habituelles. Pour connaître les adaptations posologiques recommandées en fonction du nombre de neutrophiles et de plaquettes, voir rubrique 4.2.

Chez les patients atteints d'AJIs et d'AJI_p, les neutrophiles et les plaquettes doivent être contrôlés au moment de la deuxième administration et par la suite, conformément aux bonnes pratiques cliniques (voir rubrique 4.2).

Paramètres lipidiques

Des augmentations des paramètres lipidiques, notamment le cholestérol total, le LDL-cholestérol, le HDL-cholestérol et les triglycérides ont été observées chez des patients traités par tocilizumab (voir rubrique 4.8). Chez la majorité des patients, il n'a pas été observé d'augmentation des indices d'athérogénicité, et les augmentations du cholestérol total ont répondu à un traitement par hypolipémiant.

Chez les patients atteints de PR et d'ACG, l'évaluation des paramètres lipidiques doit être effectuée 4 à 8 semaines après le début du traitement par RoActemra. Les patients doivent être contrôlés conformément aux recommandations de bonnes pratiques relatives à la prise en charge des dyslipidémies.

Affections neurologiques

Les médecins doivent rester vigilants vis-à-vis des symptômes de maladie démyélinisante du système nerveux central (SNC). Le risque de démyélinisation du SNC avec RoActemra est actuellement inconnu.

Affections malignes

Le risque de développement d'une affection maligne est augmenté chez les patients atteints de PR. Les médicaments immunomodulateurs peuvent augmenter le risque de développement d'une affection maligne.

Vaccinations

Les vaccins vivants et les vaccins vivants atténués ne doivent pas être administrés simultanément à un traitement par RoActemra, dans la mesure où la sécurité clinique n'a pas été établie. Dans une étude randomisée en ouvert, les patients adultes atteints de PR traités par RoActemra et MTX ont présenté une réponse efficace et comparable à celle observée chez les patients sous MTX seul, au vaccin pneumococcique polyosidique 23-valent et au vaccin tétanique. Il est recommandé que tous les patients, particulièrement les patients âgés, soient à jour de leurs vaccinations conformément aux recommandations vaccinales en vigueur avant de débiter un traitement par RoActemra. L'intervalle entre l'administration d'un vaccin vivant et le début du traitement par RoActemra doit respecter les recommandations vaccinales en vigueur concernant les médicaments immunosuppresseurs.

Risque cardio-vasculaire

Les patients atteints de PR sont exposés à une augmentation des risques de troubles cardio-vasculaires, et seraient susceptibles de présenter des facteurs de risque (par exemple, hypertension, hyperlipidémie) qui dans ce cas feront l'objet d'une prise en charge selon les recommandations en vigueur.

Association avec les anti-TNF

Il n'y a aucune expérience sur l'utilisation de RoActemra avec des anti-TNF ou d'autres traitements biologiques chez les patients atteints de PR. L'utilisation de RoActemra n'est pas recommandée avec d'autres agents biologiques.

ACG

RoActemra ne doit pas être utilisé en monothérapie pour le traitement des rechutes aiguës car l'efficacité dans cette situation n'a pas été établie. Les corticoïdes doivent être administrés suivant un avis médical et selon les recommandations cliniques.

AJIs

Le syndrome d'activation macrophagique (SAM) est une complication grave mettant en jeu le pronostic vital qui peut se développer chez les patients atteints d'AJIs. Dans les essais cliniques, RoActemra n'a pas été étudié chez des patients pendant un épisode de SAM actif.

4.5 Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions

Les études d'interaction n'ont été réalisées que chez l'adulte.

L'administration concomitante d'une dose unique de 10 mg/kg de RoActemra en association avec du MTX à la dose de 10 à 25 mg une fois par semaine n'a eu aucun effet cliniquement significatif sur l'exposition au MTX.

L'analyse pharmacocinétique de population n'a mis en évidence aucun effet du MTX, ni des anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS), ni des corticoïdes sur la clairance de RoActemra chez les patients atteints de PR. Chez les patients atteints d'ACG, aucun effet de la dose cumulée de corticoïdes n'a été observé sur l'exposition à RoActemra.

L'expression des isoenzymes hépatiques du CYP 450 est supprimée par des cytokines, comme l'IL-6, qui stimulent l'inflammation chronique. Par conséquent, l'expression des isoenzymes du CYP 450 peut être restaurée lors de la mise en place d'un traitement entraînant une inhibition puissante des cytokines, comme RoActemra.

Des études *in vitro* menées sur des cultures d'hépatocytes humains ont mis en évidence que l'IL-6 entraînait une réduction de l'expression des isoenzymes CYP1A2, CYP 2C9, CYP2C19 et CYP3A4. RoActemra normalise l'expression de ces isoenzymes.

Dans une étude conduite chez des patients atteints de PR, les concentrations de simvastatine (CYP 3A4) ont diminué de 57 %, une semaine après l'administration d'une dose unique de tocilizumab. Ces concentrations de simvastatine étaient similaires ou légèrement plus élevées que celles observées chez des sujets sains.

Lors de l'instauration ou lors de l'interruption d'un traitement par tocilizumab, les patients recevant des médicaments qui sont métabolisés par les isoenzymes CYP450 3A4, 1A2, ou 2C9 (par exemple, la méthylprednisolone, la dexaméthasone (avec un possible syndrome de sevrage pour les corticoïdes administrés par voie orale), l'atorvastatine, les inhibiteurs calciques, la théophylline, la warfarine, la phenprocoumone, la phénytoïne, la ciclosporine ou les benzodiazépines) nécessitant des ajustements individuels, doivent être contrôlés dans la mesure où la posologie peut devoir être augmentée afin de maintenir l'effet thérapeutique. Compte tenu de sa demi-vie d'élimination relativement longue ($t_{1/2}$), l'effet du tocilizumab sur l'activité des enzymes du CYP450 peut persister plusieurs semaines après l'arrêt du traitement.

4.6 Fertilité, grossesse et allaitement

Femmes en âge de procréer

Les femmes en âge de procréer doivent utiliser une contraception efficace pendant le traitement et jusqu'à 3 mois après son arrêt.

Grossesse

Il n'existe pas de données suffisamment pertinentes concernant l'utilisation de RoActemra chez la femme enceinte. Une étude effectuée chez l'animal a mis en évidence une augmentation du risque d'avortement spontané / de mortalité embryonnaire et fœtale à des doses élevées (voir rubrique 5.3.). Le risque potentiel en clinique n'est pas connu.

RoActemra ne doit pas être utilisé pendant la grossesse à moins d'une nécessité absolue.

Allaitement

On ignore si le tocilizumab est excrété dans le lait maternel. L'excrétion de RoActemra dans le lait n'a pas été étudiée chez l'animal. Une décision concernant la poursuite ou l'interruption de l'allaitement ou la poursuite ou l'interruption du traitement par RoActemra doit être prise en tenant compte du bénéfice de l'allaitement pour l'enfant et de l'intérêt de RoActemra pour la mère.

Fertilité

Les données non cliniques disponibles ne suggèrent pas d'effet sur la fertilité sous traitement par RoActemra.

4.7 Effets sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines

RoActemra a une influence mineure sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines (voir rubrique 4.8, sensations vertigineuses).

4.8 Effets indésirables

Résumé du profil de sécurité

Le profil de sécurité est établi sur la base de 4510 patients exposés à RoActemra dans des essais cliniques ; la majorité de ces patients a participé à des études sur la PR (n=4009), tandis que les patients restants proviennent d'études sur l'ACG (n=149), l'AJIp (n=240) et l'AJIs (n=112). Le profil de sécurité de RoActemra demeure similaire et indifférencié d'une indication à l'autre.

Les effets indésirables rapportés le plus fréquemment ont été les suivants : infections des voies respiratoires supérieures, rhinopharyngite, céphalées, hypertension et augmentation des ALAT.

Les effets indésirables les plus graves ont été les infections graves, les complications de diverticulite et les réactions d'hypersensibilité.

Liste tabulée des effets indésirables

Les effets indésirables rapportés dans les essais cliniques et/ou depuis la commercialisation de RoActemra sur la base de déclarations spontanées, de cas issus de la littérature et de cas issus d'études non interventionnelles sont listés dans le Tableau 1 et présentés par système organe classe MedDRA. Les catégories de fréquence correspondantes pour chaque effet indésirable sont basées sur la convention suivante : très fréquent ($\geq 1/10$) ; fréquent ($\geq 1/100$, $< 1/10$) ; peu fréquent ($\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$), rare ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1\ 000$) ou très rare ($< 1/10\ 000$). Au sein de chaque groupe de fréquence, les effets indésirables sont présentés par ordre décroissant de gravité.

Tableau 1. Liste des effets indésirables survenus chez des patients traités par RoActemra.

Système organe Classe <u>MedDRA</u>	Fréquence des termes préférentiels			
	Très fréquent	Fréquent	Peu fréquent	Rare
Infections et infestations	Infections des voies respiratoires supérieures	Cellulite, pneumonie, herpès labial, zona	Diverticulite	
Affections hématologiques et du système lymphatique		Leucopénie, neutropénie, hypofibrinogénémi e		
Affections du système immunitaire				Réaction anaphylactique (fatale) ^{1,2,3}
Affections endocriniennes			Hypothyroïdie	
Troubles du métabolisme et de la nutrition	Hypercholestérolémie*		Hypertriglycéri- démie	
Affections du système nerveux		Céphalées, sensations vertigineuses		
Affections oculaires		Conjonctivite		
Affections vasculaires		Hypertension		
Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales		Toux, dyspnée		
Affections gastro-intestinales		Douleur abdominale, ulcération buccale, gastrite	Stomatite, ulcère gastrique	
Affections hépatobiliaires				Lésion hépatique d'origine médicamenteuse, hépatite, ictère, Très rare : Insuffisance hépatique

Système organe Classe <u>MedDRA</u>	Fréquence des termes préférentiels			
	Très fréquent	Fréquent	Peu fréquent	Rare
Affections de la peau et du tissu sous-cutané		Rash, prurit, urticaire		Syndrome de Stevens-Johnson ³
Affections du rein et des voies urinaires			Néphrolithiase	
Troubles généraux et anomalies au site d'administration	Réaction au site d'injection	Œdème périphérique, réaction d'hypersensibilité		
Investigations		Transaminases hépatiques augmentées, poids augmenté, bilirubine totale augmentée*		

*Ceci inclut des augmentations observées lors d'analyses de laboratoire réalisées en routine (se reporter au texte ci-dessous)

¹ Voir rubrique 4.3

² Voir rubrique 4.4

³ Cet effet indésirable n'a pas été observé dans les essais cliniques contrôlés mais a été identifié dans le cadre de la surveillance après commercialisation. La catégorie de fréquence a été estimée comme la limite supérieure de l'intervalle de confiance à 95% calculé sur la base du nombre total de patients exposés au tocilizumab au cours des essais cliniques.

Voie sous-cutanée

PR

La sécurité de RoActemra sous-cutané dans la PR a été étudiée au cours d'une étude multicentrique, contrôlée, en double aveugle, l'étude SC-I. L'étude SC-I était une étude de non infériorité comparant l'efficacité et la sécurité de RoActemra 162 mg administré une fois par semaine *versus* tocilizumab 8 mg/kg toutes les 4 semaines par voie intraveineuse chez 1262 patients atteints de PR. Tous les patients recevaient un ou plusieurs traitements de fond conventionnels non biologiques (DMARDs). Le profil de sécurité et l'immunogénicité observés pour RoActemra administré par voie sous-cutanée ont été cohérents avec le profil de sécurité connu de RoActemra intraveineux et aucun nouvel effet indésirable ou inattendu n'a été observé (voir le Tableau 1). Une fréquence plus élevée de réactions au site d'injection a été observée avec RoActemra sous-cutané *versus* le placebo sous-cutané (groupe RoActemra intraveineux).

Réactions au site d'injection

Au cours de la période contrôlée de 6 mois de l'étude SC-I, la fréquence des réactions au site d'injection a été de 10,1% (64/631) et de 2,4% (15/631) respectivement avec le tocilizumab sous-cutané et le placebo sous-cutané (groupe tocilizumab intraveineux) injectés une fois par semaine. Ces réactions au site d'injection (comprenant érythème, prurit, douleur et hématome) ont été d'intensité légère à modérée. La majorité d'entre elles s'est résolue sans traitement et aucune n'a nécessité l'arrêt du traitement.

Immunogénicité

La présence d'anticorps anti-RoActemra a été recherchée chez un total de 625 patients traités par RoActemra 162 mg une fois par semaine au cours de la période contrôlée de 6 mois de l'étude SC-I. Cinq patients (0,8%) ont développé des anticorps anti-RoActemra, tous ont développé des anticorps neutralisants. Un patient a été testé positif pour l'isotype IgE (0,2%).

La présence d'anticorps anti-tocilizumab a été recherchée chez un total de 434 patients traités par RoActemra 162 mg toutes les deux semaines au cours de la période contrôlée de 6 mois de l'étude SC-II. Sept patients (1,6%) ont développé des anticorps anti-RoActemra, dont 6 (1,4%) ont développé des anticorps neutralisants. Quatre patients ont été testés positifs pour l'isotype IgE (0,9%).

Aucune corrélation entre le développement d'anticorps et la réponse clinique ou la survenue d'effets indésirables n'a été observée.

Anomalies hématologiques

Neutrophiles

La surveillance biologique de routine a montré une diminution du nombre de neutrophiles en dessous de $1\ 000 \times 10^6/L$ chez 2,9% des patients recevant la dose sous-cutanée hebdomadaire de tocilizumab, au cours des 6 mois de l'étude clinique contrôlée SC-I.

Il n'a pas été clairement établi de relation entre la diminution du nombre de neutrophiles en dessous de $1\ 000 \times 10^6/L$ et la survenue d'infections graves.

Plaquettes

La surveillance biologique de routine n'a pas montré de diminution de la numération plaquettaire inférieure à $50\ 000/\mu L$ chez les patients recevant la dose sous-cutanée hebdomadaire de tocilizumab, au cours des 6 mois de l'étude clinique contrôlée SC-I.

Augmentation des transaminases hépatiques

Au cours de la surveillance biologique de routine pendant les 6 mois de l'étude clinique contrôlée SC-I, des augmentations des ALAT ou des ASAT $\geq 3 \times$ LSN ont été observées chez respectivement 6,5% et 1,4% des patients recevant la dose sous-cutanée hebdomadaire de tocilizumab.

Paramètres lipidiques

Au cours de la surveillance biologique de routine pendant les 6 mois de l'étude clinique contrôlée SC-I, 19% des patients recevant la dose sous-cutanée hebdomadaire de RoActemra ont présenté une élévation prolongée du cholestérol total $> 6,2$ mmol/L (240 mg/dl), dont 9% ont présenté une élévation prolongée du LDL $\geq 4,1$ mmol/L (160 mg/dL).

Voie sous-cutanée

AJIs

Le profil de tolérance de RoActemra par voie sous-cutanée a été étudié chez 51 patients pédiatriques (âgés de 1 à 17 ans) atteints d'une AJIs. En général, le type d'effets indésirables observés chez les patients atteints d'AJIs a été similaire à celui observé chez les patients atteints de PR (voir rubrique Effets indésirables ci-dessus).

Infections

Le taux d'infection chez les patients atteints d'AJIs traités par RoActemra par voie sous-cutanée était comparable à celui des patients atteints d'AJIs traités par RoActemra par voie intraveineuse.

Réactions au site d'injection

Dans l'étude conduite par voie sous-cutanée (WA28118), au total 41,2% (21/51) des patients atteints d'AJIs ont présenté des réactions au site d'injection suite à l'administration de RoActemra par voie sous-cutanée. Les réactions au site d'injection les plus fréquentes étaient érythème, prurit, douleur et gonflement au site d'injection. La majorité des réactions au site d'injection rapportées étaient des événements de grade 1 ; tous les événements rapportés étaient non graves et aucun n'a nécessité l'arrêt ou l'interruption du traitement.

Immunogénicité

Dans l'étude conduite par voie sous-cutanée (WA28118), 46 des 51 patients (90,2%) testés pour la présence d'anticorps anti-tocilizumab à l'inclusion ont eu au moins un résultat de test de dépistage après l'inclusion. Aucun patient n'a développé d'anticorps anti-tocilizumab positifs après l'inclusion.

Anomalies des paramètres biologiques

Dans l'étude conduite en ouvert sur 52 semaines par voie sous-cutanée (WA28118), une diminution du nombre de neutrophiles en dessous de $1000 \times 10^6/L$ est survenue chez 23,5% des patients traités par RoActemra par voie sous-cutanée. Une diminution du nombre de plaquettes en dessous de $100\ 000/\mu L$ a été mise en évidence chez 2 % des patients recevant RoActemra par voie sous-cutanée. Une élévation des ALAT ou ASAT $\geq 3 \times$ LSN est survenue respectivement chez 9,8% et 4,0% des patients traités par RoActemra par voie sous-cutanée.

Paramètres lipidiques

Dans l'étude conduite en ouvert sur 52 semaines par voie sous-cutanée (WA28118), respectivement, 23,4% et 35,4% des patients ont présenté après inclusion une élévation de la valeur de LDL-cholestérol ≥ 130 mg/dL et de cholestérol total ≥ 200 mg/dL, quel que soit le moment pendant le traitement à l'étude.

Voie sous-cutanée

AJIp

Le profil de tolérance de RoActemra par voie sous-cutanée a également été étudié chez 52 patients pédiatriques atteints d'AJIp. L'exposition totale à RoActemra dans la population AJIp était de 184,4 patient-années pour la voie intraveineuse et de 50,4 patient-années pour la voie sous-cutanée. De manière générale, le profil de tolérance observé chez les patients atteints d'AJIp était similaire au profil de tolérance connu de RoActemra, à l'exception des réactions au site d'injection (voir tableau 1). Des réactions au site d'injection ont été rapportés à une fréquence plus élevée chez les patients atteints d'AJIp traités par RoActemra par voie sous-cutanée que chez les patients adultes atteints de PR.

Infections

Dans l'étude conduite avec RoActemra par voie sous-cutanée, le taux d'infection chez les patients atteints d'AJIp traités par RoActemra par voie sous-cutanée était comparable à celui des patients traités par RoActemra par voie intraveineuse.

Réactions au site d'injection

Au total, 28,8% (15/52) des patients atteints d'AJIp ont présenté des réactions au site d'injection suite à l'administration de RoActemra par voie sous-cutanée. Ces réactions sont survenues chez 44% des patients pesant ≥ 30 kg et chez 14,8% des patients pesant moins de 30 kg. Les réactions au site d'injection les plus fréquentes étaient érythème, gonflement, hématome, douleur et prurit au site d'injection. Toutes les réactions au site d'injection rapportées étaient des événements non graves de grade 1, et aucune n'a nécessité l'arrêt ou l'interruption du traitement.

Immunogénicité

Dans l'étude conduite par voie sous-cutanée, 5,8% (3/52) des patients ont développé des anticorps anti-tocilizumab neutralisants, sans présenter de réaction d'hypersensibilité grave ou cliniquement significative. Parmi ces 3 patients, un patient est ensuite sorti de l'étude. Aucune corrélation entre le développement d'anticorps et la réponse clinique ou des événements indésirables n'a été observée.

Anomalies des paramètres biologiques

Au cours de la surveillance biologique de routine dans l'ensemble de la population exposée à RoActemra, une diminution du nombre de neutrophiles en dessous de $1000 \times 10^6/L$ est survenue chez 15,4% des patients traités par RoActemra par voie sous-cutanée. Une élévation des ALAT ou ASAT $\geq 3 \times$ LSN est survenue respectivement chez 9,6% et 3,8% des patients traités par RoActemra par voie sous-cutanée. Aucun patient traité par RoActemra par voie sous-cutanée n'a présenté une diminution du nombre de plaquettes $\leq 50\ 000/\mu L$.

Paramètres lipidiques

Dans l'étude conduite par voie sous-cutanée, respectivement, 14,3% et 12,8% des patients ont présenté une élévation de la valeur de LDL-cholestérol ≥ 130 mg/dL et de cholestérol total ≥ 200 mg/dL, quel que soit le moment pendant le traitement à l'étude.

Voie sous-cutanée

ACG

La sécurité de RoActemra administré par voie sous-cutanée a été étudiée au cours d'une étude de phase III (WA28119) chez 251 patients atteints d'ACG. Pendant la phase contrôlée de 12 mois en double aveugle versus placebo, la durée totale d'exposition dans la population totale traitée par RoActemra a été de 138,5 patients-années. Le profil global de sécurité observé dans les groupes traités par RoActemra était cohérent avec le profil de sécurité connu de RoActemra (voir Tableau 1).

Infections

Le taux d'infections/infections sévères était équilibré entre le groupe traité par RoActemra une fois par semaine (200,2/9,7 événements pour 100 patients-années) versus les groupes traités par placebo en association à un traitement dégressif de 26 semaines de prednisone (156,0/4,2 événements pour 100 patients-années) et placebo en association à un traitement dégressif de 52 semaines de prednisone (210,2/12,5 événements pour 100 patients-années).

Réactions au site d'injection

Dans le groupe traité par RoActemra par voie sous-cutanée une fois par semaine, 6% (6/100) des patients ont présenté un effet indésirable au site d'injection. Aucune réaction au site d'injection n'a été rapportée comme un événement indésirable grave ou n'a nécessité un arrêt de traitement.

Immunogénicité

Dans le groupe traité par RoActemra par voie sous-cutanée une fois par semaine, un patient (1,1%, 1/95) a développé des anticorps neutralisants anti-RoActemra, bien qu'aucun ne soit d'isotype IgE. Ce patient n'a pas développé de réaction d'hypersensibilité ni de réaction au site d'injection.

Anomalies hématologiques

Neutrophiles

Dans le cadre du suivi biologique systématique réalisé lors de la phase contrôlée de 12 mois de l'étude, une diminution du nombre de neutrophiles en-dessous de $1\ 000 \times 10^6/L$ a été observée chez 4% des patients recevant RoActemra une fois par semaine par voie sous-cutanée. Ceci n'a été observé dans aucun des groupes traités par placebo en association à un traitement dégressif de prednisone.

Plaquettes

Dans le cadre du suivi biologique systématique réalisé lors de la phase contrôlée de 12 mois de l'étude, une diminution temporaire du nombre de plaquettes inférieure à $100\ 000/\mu L$ est survenue chez un patient (1%, 1/100) recevant RoActemra une fois par semaine par voie sous-cutanée, sans être associée à des saignements. Une diminution du nombre de plaquettes en-dessous de $100\ 000/\mu L$ n'a été observée dans aucun des groupes traités par placebo en association avec un traitement dégressif de prednisone.

Augmentation des transaminases hépatiques

Dans le cadre du suivi biologique systématique réalisé lors de la phase contrôlée de 12 mois de l'étude, une augmentation des ALAT $\geq 3 \times$ LSN a été observée chez 3% des patients dans le groupe traité par RoActemra par voie sous-cutanée une fois par semaine, contre 2% des patients traités dans le groupe placebo en association à un traitement dégressif de 52 semaines de prednisone et aucun patient traité dans le groupe placebo en association à un traitement dégressif de 26 semaines de prednisone. Une augmentation des ASAT $> 3 \times$ LSN a été observée chez 1% des patients traités dans le groupe RoActemra par voie sous-cutanée une fois par semaine, contre aucun patient des deux groupes traités par placebo en association à un traitement dégressif de prednisone.

Paramètres lipidiques

Dans le cadre du suivi biologique systématique réalisé lors de la phase contrôlée de 12 mois de l'étude, 34% des patients traités dans le groupe RoActemra par voie sous-cutanée une fois par semaine ont présenté des élévations prolongées du cholestérol total $> 6,2$ mmol/L (240 mg/dL), dont 15% une élévation prolongée du LDL $\geq 4,1$ mmol/L (160 mg/dL).

Voie intraveineuse

PR

La tolérance de RoActemra a été analysée au cours de 4 études contrôlées versus placebo (études II, III, IV et V), d'une étude contrôlée versus MTX (étude I) et de leur phase d'extension (voir rubrique 5.1).

La phase contrôlée en double-aveugle a duré 6 mois dans quatre études (études I, III, IV, V) et jusqu'à 2 ans dans une étude (étude II). Au cours des études contrôlées en double-aveugle, 774 patients ont reçu RoActemra à la posologie de 4 mg/kg en association avec le MTX, 1870 patients ont reçu RoActemra à la posologie de 8 mg/kg en association avec le MTX ou un autre DMARD et 288 patients ont reçu RoActemra à la posologie de 8 mg/kg en monothérapie.

La population exposée à long terme inclut tous les patients ayant reçu au moins une dose de RoActemra aussi bien dans la phase contrôlée en double-aveugle que dans la phase d'extension en ouvert des études. Parmi les 4009 patients de cette population, 3577 ont reçu un traitement pendant au moins 6 mois, 3296 pendant au moins un an, 2806 ont reçu un traitement pendant au moins 2 ans et 1222 pendant 3 ans.

Description de certains effets indésirables

Infections

Au cours des 6 mois des études contrôlées, le taux global d'infections rapportées avec RoActemra 8 mg/kg plus DMARD a été de 127 événements pour 100 patients-années, par rapport à 112 événements pour 100 patients-années dans le groupe placebo plus DMARD. Dans la population exposée à long terme, le taux d'infections global avec RoActemra a été de 108 événements pour 100 patients-années.

Au cours des 6 mois des études cliniques contrôlées, le taux d'infections graves avec RoActemra 8 mg/kg plus DMARD a été de 5,3 événements pour 100 patients-années par rapport à 3,9 événements pour 100 patients-années dans le groupe placebo plus DMARD. Dans l'étude en monothérapie, le taux d'infections graves a été de 3,6 événements pour 100 patients-années dans le groupe RoActemra et de 1,5 événements pour 100 patients-années dans le groupe MTX.

Dans la population exposée à long terme, le taux global d'infections graves (bactériennes, virales et fongiques) a été de 4,7 événements pour 100 patients-années. Les infections graves rapportées, dont certaines d'issue fatale, ont été les suivantes : tuberculose active pouvant se présenter sous forme pulmonaire ou extrapulmonaire, infections pulmonaires invasives, dont candidose, aspergillose, coccidioïdomycose et pneumocystose (*pneumocystis jirovecii*), pneumonie, cellulite, zona, gastro-entérite, diverticulite, septicémie et arthrite bactérienne. Des cas d'infections opportunistes ont été rapportés.

Pneumopathie interstitielle

Une fonction pulmonaire altérée peut augmenter le risque de développer une infection. Des cas de pneumopathies interstitielles (notamment pneumopathie inflammatoire et fibrose pulmonaire), dont certains d'évolution fatale, ont été rapportés depuis la commercialisation.

Perforation gastro-intestinale

Pendant les 6 mois des études cliniques contrôlées, le taux global de perforation gastro-intestinale a été de 0,26 événements pour 100 patients-années sous tocilizumab. Dans la population exposée à long terme, le taux global de perforation gastro-intestinale a été de 0,28 événements pour 100 patients-année. Les cas de perforation gastro-intestinale sous RoActemra ont été principalement rapportés comme complications de diverticulite, notamment péritonite purulente généralisée, perforation gastro-intestinale basse, fistule et abcès.

Réactions liées à la perfusion

Au cours des 6 mois des études cliniques contrôlées, des événements indésirables associés à la perfusion (événements survenus pendant ou dans les 24 heures suivant la perfusion) ont été rapportés chez 6,9% des patients du groupe tocilizumab 8 mg/kg plus DMARD et 5,1% des patients dans le

groupe placebo plus DMARD. Les événements rapportés au cours de la perfusion ont été principalement des épisodes d'hypertension ; les événements rapportés au cours des 24 heures suivant la fin d'une perfusion ont été des céphalées et des réactions cutanées (rash, urticaire). Ces événements n'ont pas entraîné de modifications du traitement.

Le taux de réactions anaphylactiques (survenues chez un total de 8 patients sur 4 009, soit 0,2%) a été plus élevé avec la posologie de 4 mg/kg qu'avec celle de 8 mg/kg. Des réactions d'hypersensibilité cliniquement significatives associées à RoActemra et nécessitant l'interruption du traitement ont été rapportées chez un total de 56 patients sur 4 009 (soit 1,4%) traités par RoActemra au cours des études cliniques contrôlées et en ouvert. Ces réactions ont été généralement observées entre la deuxième et la cinquième perfusion de tocilizumab (voir rubrique 4.4). Une réaction anaphylactique d'évolution fatale a été rapportée lors d'un traitement par RoActemra par voie intraveineuse, après sa mise sur le marché (voir rubrique 4.4).

Immunogénicité

La présence d'anticorps anti-RoActemra a été recherchée chez un total de 2 876 patients au cours des études cliniques contrôlées à 6 mois. Quarante-six patients (1,6%) ont développé des anticorps anti-RoActemra, parmi lesquels 6 ont présenté une réaction d'hypersensibilité médicalement significative ayant entraîné l'arrêt définitif du traitement chez 5 d'entre eux. Trente patients (1,1%) ont développé des anticorps neutralisants.

Anomalies hématologiques

Neutrophiles

Au cours des 6 mois des études cliniques contrôlées, une diminution du nombre de neutrophiles inférieure à $1\ 000 \times 10^6/L$ a été observée chez 3,4% des patients traités par RoActemra 8 mg/kg plus DMARD par rapport à moins de 0,1 % des patients ayant reçu le placebo plus DMARD.

Approximativement la moitié des patients ayant présenté un nombre de neutrophiles $< 1\ 000 \times 10^6/L$ ont développé cet effet indésirable dans les 8 semaines ayant suivi le début du traitement. Des diminutions inférieures à $500 \times 10^6/L$ ont été rapportées chez 0,3% des patients recevant RoActemra 8 mg/kg plus DMARD. Des infections ont été rapportées chez des patients présentant une neutropénie.

Pendant la phase contrôlée en double-aveugle et la période d'exposition à long terme, le mode et l'incidence de diminution du nombre de neutrophiles sont restés similaires à ce qui a été observé pendant les 6 mois des études cliniques contrôlées.

Plaquettes

Au cours des 6 mois des études cliniques contrôlées, une diminution de la numération plaquettaire inférieure à $100\ 000 /\mu L$ a été mise en évidence chez 1,7% des patients recevant RoActemra 8 mg/kg plus DMARD par rapport à moins de 1 % des patients sous placebo plus DMARD. Ces diminutions sont survenues sans événements hémorragiques associés.

Pendant la phase contrôlée en double-aveugle et la période d'exposition à long terme, le mode et l'incidence de diminution du nombre de plaquettes sont restés similaires à ce qui a été observé pendant les 6 mois des études cliniques contrôlées.

De très rares cas de pancytopenie ont été observés depuis la commercialisation.

Augmentation des transaminases hépatiques

Au cours des 6 mois des études cliniques contrôlées, des augmentations transitoires des ALAT et ASAT $> 3 \times LSN$ ont été observées chez 2,1% des patients traités par RoActemra 8 mg/kg par rapport à 4,9% des patients sous MTX et chez 6,5% des patients ayant reçu RoActemra 8 mg/kg plus DMARD, par rapport à 1,5% des patients sous placebo plus DMARD.

L'adjonction de médicaments potentiellement hépatotoxiques (par exemple, MTX) au tocilizumab en monothérapie a majoré la fréquence de ces augmentations. Des élévations des ALAT et ASAT $> 5 \times LSN$ ont été constatées chez 0,7% des patients recevant RoActemra en monothérapie et chez 1,4 % des patients traités par tocilizumab plus DMARD. La majorité de ces patients ont interrompu

définitivement le traitement par tocilizumab. Pendant la phase contrôlée en double aveugle, les tests réalisés en routine ont objectivé une incidence de 6,2% de bilirubine non conjuguée, au-delà de la limite supérieure de la normale, chez les patients traités par RoActemra 8 mg/kg plus DMARD. 5,8% des patients ont présenté une augmentation de la bilirubine non conjuguée > 1 à 2 x LSN et 0,4% des patients une augmentation > 2 x LSN.

Pendant la phase contrôlée en double-aveugle et la période d'exposition à long terme, le mode et l'incidence de l'élévation des ALAT/ASAT sont restés similaires à ce qui a été observé pendant les 6 mois des études cliniques contrôlées.

Paramètres lipidiques

Au cours de la phase contrôlée de 6 mois des études cliniques, des élévations des paramètres lipidiques, tels que cholestérol total, triglycérides, LDL-cholestérol et/ou HDL-cholestérol, ont été rapportées fréquemment. Lors d'analyses de laboratoire réalisées en routine, environ 24% des patients recevant RoActemra dans les études cliniques ont présenté des élévations prolongées du cholestérol total $\geq 6,2$ mmol/L, et 15% ont présenté une élévation prolongée du LDL-cholestérol $\geq 4,1$ mmol/L. Les augmentations des paramètres lipidiques ont répondu à un traitement par hypolipémiant.

Pendant la phase contrôlée en double-aveugle et la période d'exposition à long terme, le mode et l'incidence de l'élévation des paramètres lipidiques sont restés similaires à ce qui a été observé pendant les 6 mois des études cliniques contrôlées.

Affections malignes

Les données cliniques sont insuffisantes pour évaluer l'incidence potentielle des affections malignes après une exposition au tocilizumab. Des évaluations de tolérance à long terme sont en cours.

Réactions cutanées

De rares cas de syndrome de Stevens-Johnson ont été rapportés depuis la commercialisation.

Déclaration des effets indésirables suspectés

La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration – voir [Annexe V](#).

4.9 Surdosage

Les données disponibles sur le surdosage de RoActemra sont limitées. Un cas de surdosage accidentel a été rapporté, au cours duquel un patient atteint de myélome multiple a reçu une dose unique de 40 mg/kg par voie intraveineuse. Aucune réaction indésirable n'a été observée.

Aucune réaction indésirable grave n'a été observée chez des volontaires sains ayant reçu des doses uniques allant jusqu'à 28 mg/kg, bien qu'une neutropénie limitant la dose ait été observée.

5. PROPRIETES PHARMACOLOGIQUES

5.1 Propriétés pharmacodynamiques

Classe pharmacothérapeutique : Immunosuppresseurs, Inhibiteurs d'interleukine ; Code ATC : L04AC07.

Mécanisme d'action

RoActemra se lie de manière spécifique aux récepteurs solubles et membranaires de l'IL-6 (sIL-6R et mIL-6R). Il a été démontré que le tocilizumab inhibe la transmission du signal médié par les récepteurs sIL-6R et mIL-6R. L'IL-6 est une cytokine pro-inflammatoire pléiotrope produite par un grand nombre de types cellulaires notamment les lymphocytes T et B, les monocytes et les fibroblastes. L'IL-6 participe à différents processus physiologiques, tels que l'activation des

lymphocytes T, l'induction de la sécrétion d'immunoglobulines, l'induction de la synthèse des protéines hépatiques de la phase aiguë de l'inflammation et la stimulation de l'hématopoïèse. Le rôle de l'IL-6 a été mis en évidence dans la pathogenèse d'un certain nombre de maladies, notamment les affections inflammatoires, l'ostéoporose et les néoplasies.

Effets pharmacodynamiques

Au cours des études cliniques sur RoActemra dans la PR, une diminution rapide de la CRP, de la vitesse de sédimentation, de la concentration sérique de la protéine amyloïde A et du fibrinogène a été observée. En relation avec ses effets sur les marqueurs de la phase aiguë de l'inflammation, le traitement par RoActemra a été associé à une diminution du nombre de plaquettes en restant dans les valeurs normales. Les augmentations des concentrations en hémoglobine observées s'expliquent par le fait que tocilizumab diminue les effets induits par l'IL-6 sur la production d'hepcidine, et augmente ainsi la disponibilité du fer. Chez les patients traités par RoActemra, la normalisation du taux de CRP a été constatée dès la 2^{ème} semaine et maintenue tout au long du traitement.

Au cours de l'étude clinique WA28119 dans l'ACG, des diminutions rapides et similaires de la CRP et de la vitesse de sédimentation (VS) ont été observées parallèlement à de légères augmentations de la concentration corpusculaire moyenne en hémoglobine. Chez les sujets sains ayant reçu du RoActemra à des posologies comprises entre 2 et 28 mg/kg par voie intraveineuse et entre 81 et 162 mg par voie sous-cutanée, le nombre absolu de neutrophiles a diminué jusqu'à leur plus bas niveau entre 2 et 5 jours suivant l'administration. Par la suite, ce nombre est revenu à une valeur normale de manière dose-dépendante. Les patients atteints de PR et d'ACG ont montré une diminution comparable (aux volontaires sains) du nombre absolu de neutrophiles après l'administration de RoActemra (voir rubrique 4.8).

Voie sous-cutanée

PR

Efficacité clinique

L'efficacité de RoActemra administré par voie sous-cutanée sur l'amélioration des signes et des symptômes de la PR et sur la réponse radiographique a été évaluée au cours de deux études multicentriques, contrôlées, randomisées, en double aveugle. L'étude I (SC-I) a inclus des patients âgés de plus de 18 ans présentant une PR active, modérée à sévère, diagnostiquée selon les critères ACR, et qui présentaient au moins quatre articulations douloureuses et quatre articulations gonflées à l'inclusion. Tous les patients recevaient un ou plusieurs traitements de fond conventionnels (DMARDs) non biologiques. L'étude II (SC-II) a inclus des patients âgés de plus de 18 ans présentant une PR active, modérée à sévère, diagnostiquée selon les critères de réponse ACR, et qui présentaient au moins huit articulations douloureuses et six articulations gonflées à l'inclusion.

Le passage de 8 mg/kg par voie intraveineuse toutes les quatre semaines à 162 mg par voie sous-cutanée une fois par semaine modifiera l'exposition au traitement. L'importance de l'exposition varie selon le poids corporel du patient (augmentée chez les patients plus légers et diminuée chez les patients plus lourds), mais l'évolution clinique est cohérente avec celle observée chez les patients traités par voie intraveineuse.

Réponse clinique

L'étude SC-I a évalué des patients avec une PR active, modérée à sévère, ayant présenté une réponse clinique inadéquate à leur traitement, comprenant un ou plusieurs DMARDs ; 20% des patients inclus présentaient une réponse inadéquate à au moins un anti-TNF. Dans l'étude SC-I, 1262 patients ont été randomisés selon un rapport de 1/1 pour recevoir RoActemra 162 mg une fois par semaine par voie sous-cutanée ou RoActemra 8 mg/kg toutes les quatre semaines par voie intraveineuse en association avec un ou plusieurs traitements de fond conventionnels non biologiques (DMARDs). Le critère de jugement principal de l'étude était la différence de proportion de patients ayant atteint une réponse ACR20 à la semaine 24. Les résultats de l'étude SC-I sont présentés dans le Tableau 2.

Tableau 2. Réponses ACR dans l'étude SC-I (% de patients) à la semaine 24

	SC-I ^a	
	TCZ SC 162 mg 1 fois / semaine + DMARD N = 558	TCZ IV 8 mg/kg 1 fois / 4 semaines + DMARD N = 537
ACR20 à la semaine 24	69,4 %	73,4%
Différence pondérée (IC à 95 %)	-4,0 (-9,2, 1,2)	
ACR50 à la semaine 24	47,0 %	48,6%
Différence pondérée (IC à 95 %)	-1,8 (-7,5, 4,0)	
ACR70 à la semaine 24	24,0 %	27,9%
Différence pondérée (IC à 95 %)	-3,8 (-9,0, 1,3)	

TCZ = tocilizumab

a = population per protocole

Dans l'étude SC-I, à l'inclusion les patients avaient un score d'activité de la maladie (DAS28) moyen de 6,6 et 6,7 respectivement dans les groupes sous-cutané et intraveineux. A la semaine 24, une diminution significative du score DAS28 par rapport à l'inclusion (amélioration moyenne) de 3,5 a été observée dans les deux groupes de traitement et une proportion comparable de patients a atteint une rémission clinique DAS28 (DAS28 < 2,6) dans les groupes sous-cutané (38,4 %) et intraveineux (36,9 %).

Réponse radiographique

La réponse radiographique au RoActemra administré par voie sous-cutanée a été évaluée au cours d'une étude multicentrique, contrôlée, en double aveugle, chez des patients présentant une PR active (étude SC-II). L'étude SC-II a évalué des patients avec une PR active, modérée à sévère, ayant présenté une réponse clinique inadéquate à leur traitement, comprenant un ou plusieurs DMARDs ; 20% des patients inclus présentaient une réponse inadéquate à au moins un anti-TNF. L'étude SC-II a inclus des patients âgés de plus de 18 ans présentant une PR active, diagnostiquée selon les critères ACR, et qui présentaient au moins huit articulations douloureuses et six articulations gonflées à l'inclusion. Dans l'étude SC-II, 656 patients ont été randomisés selon un rapport de 2/1 pour recevoir le RoActemra SC 162 mg toutes les deux semaines ou le placebo, en association avec un ou plusieurs traitements de fond conventionnels non biologiques (DMARDs).

Dans l'étude SC-II, l'inhibition de la progression des dommages structuraux articulaires a été évaluée par radiographie et exprimée par la variation par rapport à l'inclusion du score total moyen de Sharp modifié par van der Heijde (mTSS). L'inhibition de la progression des dommages structuraux a été mise en évidence à la semaine 24 par un taux de progression radiographique significativement moindre chez les patients traités par RoActemra sous-cutané *versus* placebo (mTSS moyen de 0,62 *versus* 1,23, $p = 0,0149$ (van Elteren). Ces résultats sont cohérents avec ceux observés chez les patients traités par tocilizumab intraveineux.

Dans l'étude SC-II, à la semaine 24, les taux de réponses ACR20, ACR50 et ACR70 étaient respectivement de 60,9 %, 39,8 % et 19,7 % chez les patients traités par RoActemra sous-cutané toutes les deux semaines *versus* 31,5 %, 12,3 % et 5,0 % chez les patients sous placebo. Les patients avaient un score DAS28 moyen à l'inclusion de 6,7 dans le groupe sous-cutané et de 6,6 dans le groupe placebo. Une diminution significative du score DAS28 a été observée à la semaine 24 par rapport à l'inclusion, soit de 3,1 dans le groupe sous-cutané et de 1,7 dans le groupe placebo. La proportion de patients ayant atteint une rémission DAS28 (DAS28 < 2,6) à la semaine 24 était de 32,0 % dans le groupe sous-cutané et de 4,0 % dans le groupe placebo.

Résultats relatifs à l'état de santé et à la qualité de vie

Dans l'étude SC-I, la diminution moyenne du HAQ-DI à la semaine 24 par rapport à l'inclusion était de 0,6 dans les deux groupes, sous-cutané et intraveineux. La proportion de patients présentant une amélioration cliniquement pertinente du HAQ-DI à la semaine 24 (variation $\geq 0,3$ unité par rapport à l'inclusion) était également similaire dans les groupes sous-cutané (65,2 %) et intraveineux (67,4 %), avec une différence pondérée dans les proportions de -2,3 % (IC à 95 % -8,1, 3,4). Concernant le SF-36 (questionnaire sur la qualité de vie), la variation moyenne du score de la composante mentale à la semaine 24 par rapport à l'inclusion était de 6,22 dans le groupe sous-cutané et de 6,54 dans le groupe intraveineux et la variation moyenne du score de la composante physique était également similaire, avec une valeur de 9,49 dans le groupe sous-cutané et de 9,65 dans le groupe intraveineux.

Dans l'étude SC-II, la diminution moyenne du HAQ-DI à la semaine 24 par rapport à l'inclusion était significativement plus importante chez les patients traités par tocilizumab sous-cutané toutes les deux semaines (0,4) par rapport à celle observée sous placebo (0,3). La proportion de patients présentant une amélioration cliniquement pertinente du HAQ-DI à la semaine 24 (variation $\geq 0,3$ unité par rapport à l'inclusion) était plus élevée avec le tocilizumab sous-cutané toutes les deux semaines (58 %) *versus* placebo (46,8 %). La variation moyenne des composantes mentale et physique du SF-36 était significativement plus importante dans le groupe tocilizumab sous-cutané (6,5 et 5,3) *versus* placebo (3,8 et 2,9).

Voie sous-cutanée

AJIs

Efficacité clinique

Une étude de pharmacocinétique-pharmacodynamie et de tolérance, multicentrique, en ouvert, de 52 semaines (WA28118), a été conduite chez des patients pédiatriques atteints d'AJIs, âgés de 1 à 17 ans, afin de déterminer la dose appropriée de RoActemra par voie sous-cutanée permettant d'obtenir des profils pharmacocinétiques/pharmacodynamiques et de tolérance comparables à ceux de la voie intraveineuse.

Les patients éligibles recevaient RoActemra à une dose adaptée à leur poids, à savoir 162 mg toutes les semaines chez les patients pesant ≥ 30 kg (n = 26) et 162 mg de RoActemra tous les 10 jours (n = 8) ou toutes les 2 semaines (n = 17) chez les patients pesant moins de 30 kg (n = 25) pendant 52 semaines. Parmi ces 51 patients, 26 (51%) étaient naïfs de RoActemra et 25 (49%) recevaient RoActemra par voie intraveineuse et passaient à la voie sous-cutanée à l'entrée dans l'étude.

Les résultats exploratoires d'efficacité ont montré que RoActemra par voie sous-cutanée améliorait tous les paramètres exploratoires d'efficacité incluant le score d'activité de la maladie JADAS-71 (Juvenile Arthritis Disease Activity Score) pour les patients naïfs de tocilizumab et maintenait tous les paramètres exploratoires d'efficacité pour les patients qui étaient passés de la voie intraveineuse à la voie sous-cutanée pendant toute la durée de l'étude quel que soit le groupe de poids (< 30 kg et ≥ 30 kg).

Voie sous-cutanée

AJIp

Efficacité clinique

Une étude de pharmacocinétique-pharmacodynamie et de tolérance, multicentrique, en ouvert, de 52 semaines, a été conduite chez des patients pédiatriques atteints d'AJIp, âgés de 1 à 17 ans, afin de déterminer la dose appropriée de RoActemra par voie sous-cutanée permettant d'obtenir des profils pharmacocinétiques/pharmacodynamiques et de tolérance comparables à ceux de la voie intraveineuse.

Les patients éligibles recevaient du tocilizumab à une dose adaptée selon leur poids, à savoir 162 mg de RoActemra toutes les 2 semaines chez les patients pesant ≥ 30 kg (n = 25) et 162 mg de RoActemra toutes les 3 semaines chez les patients pesant moins de 30 kg (n = 27), pendant 52 semaines. Parmi ces 52 patients, 37 (71%) étaient naïfs de RoActemra et 15 (29%) recevaient RoActemra par voie intraveineuse et passaient à la voie sous-cutanée à l'entrée dans l'étude.

Les schémas d'administration de RoActemra par voie sous-cutanée de 162 mg toutes les 3 semaines chez les patients pesant moins de 30 kg et de 162 mg toutes les 2 semaines chez les patients pesant \geq 30 kg ont montré, respectivement, une exposition pharmacocinétique et des réponses pharmacodynamiques permettant de soutenir des résultats d'efficacité et de tolérance similaires à ceux obtenus avec les schémas d'administration de RoActemra par voie intraveineuse approuvés pour l'AJIp.

Les résultats exploratoires d'efficacité ont montré que RoActemra par voie sous-cutanée améliorait le score médian d'activité de la maladie JADAS-71 (Juvenile Arthritis Disease Activity Score) pour les patients naïfs de RoActemra et maintenait le score médian JADAS-71 pour les patients qui étaient passés de la voie intraveineuse à la voie sous-cutanée pendant toute la durée de l'étude quelque soit le groupe de poids (< 30 kg et \geq 30 kg).

Voie sous-cutanée

ACG

Efficacité clinique

L'étude WA28119 est une étude de supériorité de phase III, randomisée, multicentrique, contrôlée en double aveugle versus placebo, qui a évalué l'efficacité et la sécurité de RoActemra chez les patients atteints d'ACG.

Deux cent cinquante et un (251) patients atteints d'ACG nouvellement diagnostiquée ou en rechute ont été inclus et randomisés dans l'un des 4 bras de traitements. L'étude a consisté en une période de 52 semaines en double aveugle (Partie 1) suivie d'une phase d'extension en ouvert de 104 semaines (Partie 2). L'objectif de la partie 2 était de décrire la sécurité à long terme et le maintien de l'efficacité après 52 semaines de traitement par RoActemra, d'explorer le taux de rechute et la nécessité d'un recours à un traitement par RoActemra au-delà de 52 semaines, ainsi que d'évaluer l'effet potentiel d'épargne cortisonique à long terme de RoActemra.

Deux posologies de RoActemra par voie sous-cutanée (162 mg une fois par semaine et 162 mg toutes les deux semaines) ont été comparées à deux groupes placebo différents, selon une randomisation 2:1:1:1.

Tous les patients ont reçu un traitement de fond par corticoïde (prednisone). Chacun des groupes traités par RoActemra et l'un des groupes traités par placebo suivent un traitement dégressif prédéterminé de 26 semaines de prednisone, tandis que le second groupe traité par placebo suit un traitement dégressif prédéterminé de 52 semaines de prednisone, conçu pour être plus conforme avec la pratique standard.

La durée de la corticothérapie pendant la phase de sélection et avant l'initiation de RoActemra (ou placebo) était similaire dans les 4 groupes de traitement (voir Tableau 3).

Tableau 3. Durée de la corticothérapie pendant la phase de sélection dans l'étude WA28119

	Placebo + traitement dégressif de 26 semaines de prednisone N=50	Placebo + traitement dégressif de 52 semaines de prednisone N=51	RoActemra 162mg SC une fois par semaine + traitement dégressif de 26 semaines de prednisone N=100	RoActemra 162 mg SC toutes les 2 semaines + traitement dégressif de 26 semaines de prednisone N=49
Durée (jours)				
Moyenne (SD)	35,7 (11,5)	36,3 (12,5)	35,6 (13,2)	37,4 (14,4)
Médiane	42,0	41,0	41,0	42,0
Min – Max	6 - 63	12 – 82	1 - 87	9 - 87

Le critère de jugement principal d'efficacité, évalué par la proportion de patients atteignant une rémission prolongée en l'absence de corticoïde à la semaine 52, dans le groupe traité par RoActemra en association à un traitement dégressif de 26 semaines de prednisone, par rapport au groupe traité par placebo en association à un traitement dégressif de 26 semaines de prednisone, a été atteint (voir Tableau 4).

Le principal critère secondaire, également basé sur la proportion de patients atteignant une rémission prolongée à la semaine 52, comparant le groupe traité par RoActemra en association à un traitement dégressif de 26 semaines de prednisone au groupe traité par placebo en association à un traitement dégressif de 52 semaines de prednisone, a également été atteint (voir Tableau 4).

Un effet supérieur du traitement, statistiquement significatif, a été observé en faveur de RoActemra par rapport au placebo en atteignant une rémission prolongée en l'absence de corticoïde à 52 semaines dans le groupe traité par RoActemra en association à un traitement dégressif de 26 semaines de prednisone, par rapport aux groupes traités par placebo en association à un traitement dégressif de 26 semaines de prednisone et placebo en association à un traitement dégressif de 52 semaines de prednisone.

Le pourcentage de patients ayant atteint une rémission prolongée à la semaine 52 est présenté dans le Tableau 4.

Critères secondaires

L'évaluation du délai avant la première poussée d'ACG a montré une réduction significative du risque de poussée dans le groupe traité par RoActemra par voie sous-cutanée une fois par semaine par rapport aux groupes traités par placebo en association à un traitement dégressif de 26 semaines ou de 52 semaines de prednisone, et dans le groupe traité par RoActemra par voie sous-cutanée toutes les deux semaines par rapport au groupe traité par placebo plus 26 semaines de prednisone (pour une comparaison à un seuil de significativité de 0,01). L'administration de RoActemra par voie sous-cutanée une fois par semaine a également montré une réduction cliniquement significative du risque de poussée par rapport au placebo plus 26 semaines de prednisone, à la fois chez les patients qui sont entrés dans l'essai avec une ACG en rechute et chez ceux qui étaient nouvellement diagnostiqués (voir Tableau 4).

Dose cumulée de corticoïdes

La dose cumulée de prednisone à la semaine 52 a été significativement plus basse dans les deux groupes traités par RoActemra par rapport aux deux groupes traités par placebo (Tableau 4). Dans une analyse séparée des patients ayant reçu de la prednisone de secours pour traiter une poussée d'ACG pendant les 52 premières semaines, la dose cumulée de prednisone était très variable. Les doses médianes pour les patients en échappement thérapeutique étaient respectivement de 3129,75 mg et 3847 mg dans les groupes traités par RoActemra une fois par semaine et toutes les deux semaines. Ces deux doses sont nettement plus basses que celles mesurées dans les groupes traités par placebo en association à un traitement dégressif de 26 semaines et de 52 semaines de prednisone, qui sont respectivement de 4023,5 mg et 5389,5 mg.

Tableau 4. Résultats d'efficacité de l'étude WA28119

	Placebo + traitement dégressif de 26 semaines de prednisone N=50	Placebo + traitement dégressif de 52 semaines de prednisone N=51	RoActemra 162 mg SC une fois par semaine + traitement dégressif de 26 semaines de prednisone N=100	RoActemra 162 mg SC toutes les 2 semaines + traitement dégressif de 26 semaines de prednisone N=49
Critère de jugement principal				
Rémission prolongée**** (groupes Tocilizumab vs Placebo+26)				
Répondeurs à la semaine 52, n (%)	7 (14%)	9 (17,6%)	56 (56%)	26 (53,1%)
Différence non corrigée en proportions (IC à 99,5%)	N/A	N/A	42%* (18,00 – 66,00)	39,06%* (12,46 – 65,66)
Principal critère secondaire				
Rémission prolongée (groupes Tocilizumab vs Placebo+52)				
Répondeurs à la semaine 52, n (%)	7 (14%)	9 (17,6%)	56 (56%)	26 (53,1%)
Différence non corrigée en proportions (IC à 99,5%)	N/A	N/A	38,35%* (17,89 – 58,81)	35,41%** (10,41 – 60,41)
Autres critères secondaires				
Délai avant la première poussée d'ACG ¹ (groupes Tocilizumab vs Placebo+26) HR (IC à 99%)	N/A	N/A	0,23* (0,11 – 0,46)	0,28** (0,12 – 0,66)
Délai avant la première poussée d'ACG ¹ (groupes Tocilizumab vs Placebo+52) HR (IC à 99%)	N/A	N/A	0,39** (0,18 – 0,82)	0,48 (0,20 - 1,16)
Délai avant la première poussée d'ACG ¹ (Patients en rechute ; groupes Tocilizumab vs Placebo+26) HR (IC à 99%)	N/A	N/A	0,23*** (0,09 – 0,61)	0,42 (0,14 – 1,28)
Délai avant la première poussée d'ACG ¹ (Patients en rechute; groupes Tocilizumab vs Placebo+52) HR (IC à 99%)	N/A	N/A	0,36 (0,13 – 1,00)	0,67 (0,21 – 2,10)
Délai avant la première poussée d'ACG ¹ (Patients nouvellement diagnostiqués ; groupes Tocilizumab vs Placebo + 26) HR (IC à 99%)	N/A	N/A	0,25*** (0,09 – 0,70)	0,20*** (0,05 – 0,76)
Délai avant la première poussée d'ACG ¹ (Patients nouvellement diagnostiqués ; groupes Tocilizumab vs Placebo + 52) HR (IC à 99%)	N/A	N/A	0,44 (0,14 – 1,32)	0,35 (0,09 – 1,42)
Dose cumulée de corticoïdes (mg)				
Médiane à la semaine 52 (groupes Tocilizumab vs Placebo + 26 ²)	3296,00	N/A	1862,00*	1862,00*
Médiane à la semaine 52 (groupes Tocilizumab vs Placebo + 52 ²)	N/A	3817,50	1862,00*	1862,00*

	Placebo + traitement dégressif de 26 semaines de prednisone N=50	Placebo + traitement dégressif de 52 semaines de prednisone N=51	RoActemra 162 mg SC une fois par semaine + traitement dégressif de 26 semaines de prednisone N=100	RoActemra 162 mg SC toutes les 2 semaines + traitement dégressif de 26 semaines de prednisone N=49
Critères exploratoires				
Taux annuel de rechute, Semaine 52 [§]	1,74	1,30	0,41	0,67
Moyenne (SD)	(2,18)	(1,84)	(0,78)	(1,10)

* p<0.0001

** p<0.005 (seuil de significativité pour les tests de supériorité principaux et secondaires principaux)

***Valeur descriptive de p <0.005

**** **Poussée: réapparition des signes ou des symptômes de l'ACG et/ou VS ≥ 30 mm/h** - Augmentation de la dose de prednisone requise

Rémission : absence de poussée et normalisation de la CRP

Rémission prolongée: rémission de la semaine 12 à la semaine 52 - Les patients doivent respecter la réduction progressive des doses de prednisone prévue par le protocole

¹ analyse du délai (en jours) entre la rémission clinique et la première poussée de la maladie

² les valeurs de p sont déterminées en utilisant une analyse Van Elteren pour les données non paramétriques

[§] les analyses statistiques n'ont pas été réalisées

N/A= Non applicable

HR = Hazard Ratio

IC = Intervalle de Confiance

Résultats relatifs à la qualité de vie

Dans l'étude WA28119, les résultats du SF-36 ont été séparés en scores de composantes physique et mentale (respectivement SCP et SCM). La variation moyenne du SCP à la semaine 52 par rapport à la valeur d'inclusion a été plus importante (plus d'amélioration) dans les groupes traités par RoActemra une fois par semaine et toutes les deux semaines [respectivement 4,10 et 2,76] par rapport aux deux groupes traités par placebo [placebo plus 26 semaines : -0,28 ; placebo plus 52 semaines : -1,49], bien que seule la comparaison entre RoActemra une fois par semaine en association à un traitement dégressif de 26 semaines de prednisone et placebo en association à un traitement dégressif de 52 semaines de prednisone (5,59 ; IC à 99% : 8,6 – 10,32) ait montré une différence statistiquement significative (p=0,0024). Pour le SCM, la variation moyenne à la semaine 52 par rapport à la valeur d'inclusion a été plus importante dans les groupes traités par RoActemra une fois par semaine et toutes les deux semaines [respectivement 7,28 et 6,12] par rapport au groupe traité par placebo en association à un traitement dégressif de 52 semaines de prednisone [2,84] (bien que les différences ne soient pas statistiquement significatives [p=0,0252 pour RoActemra une fois par semaine, p=0,1468 pour RoActemra toutes les deux semaines]) et similaire par rapport au groupe traité par placebo en association à un traitement dégressif de 26 semaines de prednisone [6,67].

L'Evaluation Globale de l'activité de la maladie par le Patient a été évaluée sur une Echelle Visuelle Analogique (EVA) de 0 à 100 mm. La variation moyenne sur l'EVA à la semaine 52 par rapport à la valeur d'inclusion a été moins importante (montrant une meilleure amélioration) dans les groupes traités par RoActemra une fois par semaine et toutes les deux semaines [respectivement -19,0 et -25,3] par rapport aux deux groupes traités par placebo [placebo plus 26 semaines -3,4 et placebo plus 52 semaines -7,2], bien que seul le groupe traité par RoActemra toutes les deux semaines en association à un traitement dégressif de 26 semaines de prednisone ait montré une différence statistiquement significative par rapport au placebo [placebo en association à un traitement dégressif de 26 semaines p=0,0059 et placebo en association à un traitement dégressif de 52 semaines p=0,0081].

Les variations des scores de FACIT-Fatigue à la semaine 52 par rapport aux valeurs d'inclusion ont été calculées pour tous les groupes. Les variations moyennes [SD] des scores ont été les suivantes : RoActemra une fois par semaine plus 26 semaines 5,61 [10,115], RoActemra toutes les deux semaines plus 26 semaines 1,81 [8,836], placebo plus 26 semaines 0,26 [10,702] et placebo plus 52 semaines - 1,63 [6,753].

Les variations des scores de EQ5D à la semaine 52 par rapport aux valeurs d'inclusion ont été les suivantes : RoActemra une fois par semaine plus 26 semaines 0,10 [0,198], RoActemra toutes les deux semaines plus 26 semaines 0,05 [0,215], placebo plus 26 semaines 0,07 [0,293] et placebo plus 52 semaines -0,02 [0,159].

Les scores les plus élevés de FACIT-Fatigue et EQ5D indiquent une amélioration.

Voie intraveineuse

PR

Efficacité clinique

L'efficacité du tocilizumab sur le soulagement des signes et des symptômes de la PR a été évaluée au cours de cinq études multicentriques randomisées en double aveugle. Les études I à V ont inclus des patients âgés d'au moins 18 ans présentant une PR active diagnostiquée selon les critères du Collège américain de rhumatologie (*American College of Rheumatology*, ACR), et qui présentaient au moins huit articulations douloureuses et six articulations gonflées à l'inclusion.

Dans l'étude I, RoActemra a été administré par voie intraveineuse toutes les quatre semaines en monothérapie. Au cours des études II, III et V, RoActemra a été administré par voie intraveineuse toutes les quatre semaines en association avec le MTX et comparé à l'association d'un placebo et du MTX. Dans l'étude IV, RoActemra a été administré par voie intraveineuse toutes les 4 semaines en association avec un autre DMARD et comparé à un placebo associé à un autre DMARD. Le critère de jugement principal de chacune des cinq études a été la proportion de patients atteignant une réponse ACR 20 à la semaine 24.

L'étude I a évalué 673 patients n'ayant pas été traités par MTX au cours des six mois précédant la randomisation, et n'ayant pas interrompu un précédent traitement par MTX à la suite d'effets toxiques cliniquement importants ou d'une absence de réponse. La majorité des patients (67 %) étaient naïfs de MTX. RoActemra a été administré toutes les quatre semaines en monothérapie à la posologie de 8 mg/kg. Le groupe de comparaison a reçu le MTX toutes les semaines (augmentation posologique de 7,5 mg à une dose maximale de 20 mg une fois par semaine au cours d'une période de huit semaines).

L'étude II, d'une durée de deux ans, comportant des analyses programmées aux semaines 24,52, et 104, a évalué 1 196 patients ayant présenté une réponse clinique inadéquate au MTX. Les posologies de 4 ou 8 mg/kg de RoActemra ou un placebo ont été administrés toutes les quatre semaines en aveugle pendant 52 semaines en association avec une dose stable de MTX (10 mg à 25 mg une fois par semaine). Après la semaine 52, tous les patients pouvaient recevoir en ouvert la posologie de 8 mg/kg de RoActemra. Parmi les patients qui ont terminé l'étude et qui étaient randomisés dans le bras placebo + MTX, 86% d'entre eux ont reçu en ouvert 8mg/kg de RoActemra au cours de la 2^{ème} année. Le critère de jugement principal à la semaine 24 a été la proportion de patients ayant atteint une réponse ACR 20. À la semaine 52 et à la semaine 104, les critères de jugement principaux ont été la prévention des lésions articulaires et l'amélioration des capacités fonctionnelles.

L'étude III a évalué 623 patients ayant présenté une réponse clinique inadéquate au MTX. Les posologies de 4 ou 8 mg/kg de RoActemra ou un placebo ont été administrés toutes les quatre semaines, en association avec une dose stable de MTX (10 mg à 25 mg une fois par semaine).

L'étude IV a évalué 1 220 patients ayant présenté une réponse inadéquate à un ou plusieurs DMARDs. Une posologie de 8 mg/kg de RoActemra ou un placebo a été administré toutes les quatre semaines en association avec une dose stable de DMARD.

L'étude V a évalué 499 patients qui avaient présenté une réponse clinique inadéquate ou qui étaient intolérants à un ou plusieurs antagonistes du facteur de nécrose tumorale (anti-TNF). Le traitement par anti-TNF a été interrompu avant la randomisation. Les posologies de 4 ou 8 mg/kg de tocilizumab ou un placebo ont été administrés toutes les quatre semaines en association avec une dose stable de MTX (10 mg à 25 mg une fois par semaine).

Réponse clinique

Dans toutes les études, les patients traités par RoActemra à la posologie de 8 mg/kg ont présenté des taux de réponse ACR 20, 50 et 70 statistiquement significativement supérieurs à ceux rapportés avec le groupe contrôle à 6 mois (Tableau 5). Dans l'étude I, la supériorité du RoActemra 8 mg/kg a été démontrée par rapport au MTX utilisé comme comparateur actif.

L'effet thérapeutique a été similaire chez les patients indépendamment du facteur rhumatoïde, de l'âge, du sexe, de la race, du nombre de traitements précédents ou de l'état de la maladie. Le délai d'apparition de la réponse a été rapide (dès la 2^{ème} semaine) et l'amplitude de la réponse a continué à augmenter au cours du traitement. Des réponses durables et continues ont été observées pendant plus de 3 ans dans les études d'extension en ouvert en cours I- V.

Chez les patients traités par RoActemra 8 mg/kg, des améliorations significatives ont été constatées pour toutes les composantes individuelles de la réponse ACR, notamment : nombre d'articulations douloureuses et gonflées ; évaluation globale par le patient et par le médecin ; scores de handicap fonctionnel ; évaluation de la douleur et CRP, par rapport aux patients recevant le placebo plus MTX ou d'autre DMARD dans toutes les études.

Les patients des études I à V avaient un score d'activité de la maladie (DAS28) moyen compris entre 6,5 et 6,8 à l'inclusion. Des diminutions significatives moyennes du score DAS28 par rapport à la valeur à l'inclusion, comprises entre - 3,1 et - 3,4, ont été observées chez les patients traités par tocilizumab, comparés au groupe contrôle (diminutions comprises entre - 1,3 et -2,1). La proportion de patients ayant atteint une rémission DAS28 (DAS28 < 2,6) à 24 semaines a été significativement supérieure chez les patients recevant le tocilizumab (28 à 34 %) par rapport aux patients du groupe contrôle (1 à 12%). Dans l'étude II, 65% des patients ont atteint une rémission DAS28 < 2,6 à 104 semaines, contre 48% à 52 semaines, et 33% à 24 semaines.

Dans une analyse poolée des études II, III et IV, les proportions de patients ayant atteint une réponse ACR 20, 50 ou 70 ont été significativement supérieures (respectivement 59 % contre 50 %, 37 % contre 27 %, et 18 % contre 11 %) dans le groupe du RoActemra 8 mg/kg plus DMARD par rapport au groupe traité par le tocilizumab 4 mg/kg plus DMARD ($p < 0,03$). De même, la proportion de patients ayant atteint une rémission selon le score DAS28 (DAS28 < 2,6) a été significativement supérieure (respectivement 31 % contre 16 %) chez les patients recevant le RoActemra 8 mg/kg plus DMARD par rapport aux patients recevant le tocilizumab 4 mg/kg plus DMARD ($p < 0,0001$).

Tableau 5. Réponses ACR lors des études contrôlées versus placebo / MTX / DMARD (% de patients)

Semaine	Étude I AMBITION		Étude II LITHE		Étude III OPTION		Étude IV TOWARD		Étude V RADIATE	
	TCZ 8 mg/kg	MTX	TCZ 8 mg/kg + MTX	PBO+ MTX	TCZ 8 mg/kg + MTX	PBO+ MTX	TCZ 8 mg/kg + DMARD	PBO+ DMARD	TCZ 8 mg/kg + MTX	PBO+ MTX
	N = 286	N = 284	N = 398	N = 393	N = 205	N = 204	N = 803	N = 413	N = 170	N = 158
ACR 20										
24	70 %***	52 %	56 %***	27 %	59 %***	26 %	61 %***	24 %	50 %***	10 %
52			56 %***	25 %						
ACR 50										
24	44 %**	33 %	32 %***	10 %	44 %***	11 %	38 %***	9 %	29 %***	4 %
52			36 %***	10 %						
ACR 70										
24	28 %**	15 %	13 %***	2 %	22 %***	2 %	21 %***	3 %	12 %**	1 %
52			20 %***	4 %						

TCZ - Tocilizumab

MTX - Méthotrexate

PBO - Placebo

DMARD - traitement de fond

** - $p < 0,01$, TCZ vs PBO + MTX / DMARD

*** - $p < 0,0001$, TCZ vs PBO + MTX / DMARD

Réponse clinique majeure

Après 2 ans de traitement avec tocilizumab + MTX, 14 % des patients ont atteint une réponse clinique majeure (maintien d'une réponse ACR70 pendant 24 semaines ou plus).

Réponse radiographique

Dans l'étude II, chez les patients ayant présenté une réponse inadéquate au MTX, la réduction de la progression des dommages structuraux articulaires a été évaluée par radiographie et exprimée par le changement du score total de Sharp modifié par Genant et ses composants, le score d'érosion et le score de pincement articulaire. La réduction de la progression des dommages structuraux articulaires a été mise en évidence par un taux de progression radiographique significativement moindre chez les patients traités par RoActemra comparé au groupe contrôle (Tableau 6).

Durant la phase d'extension en ouvert de l'étude II, l'inhibition de la progression des dommages structuraux articulaires chez les patients traités par tocilizumab + MTX a été maintenue durant la 2^{ème} année de traitement. La variation moyenne du score total de Sharp par Genant entre l'inclusion et la semaine 104 a été significativement plus basse chez les patients randomisés dans le bras RoActemra 8 mg/kg + MTX ($p < 0,0001$) que chez les patients randomisés dans le bras placebo + MTX.

Tableau 6. Changements radiographiques moyens au cours des 52 semaines de l'étude II

	PBO+ MTX (+TCZ à partir de la semaine 24) N = 393	TCZ 8 mg/kg + MTX N = 398
Score total de Sharp modifié par Genant	1,13	0,29 *
Score d'érosion	0,71	0,17 *
Score de pincement articulaire	0,42	0,12 **

PBO - Placebo

MTX - Méthotrexate

TCZ - Tocilizumab

* - $p \leq 0,0001$, TCZ vs PBO + MTX

** - $p < 0,005$, TCZ vs PBO + MTX

Après 1 an de traitement avec tocilizumab + MTX, 85% des patients (n=348) n'ont présenté aucune progression des dommages structuraux articulaires, définie par une modification du score total de Sharp de zéro ou moins, contre 67 % chez les patients sous placebo + MTX (n=290) ($p \leq 0,001$). Ces résultats restent similaires après 2 ans de traitement (83% ; n=353). Quatre-vingt treize pour cent des patients (93% ; n=271) n'ont présenté aucune progression entre les semaines 52 et 104.

Résultats relatifs à l'état de santé et à la qualité de vie

Les patients traités par RoActemra ont noté une amélioration de leurs capacités fonctionnelles dans les questionnaires d'auto-évaluation (questionnaire d'évaluation de l'état de santé (HAQ-DI), SF-36 et fatigue mesurée à l'aide des scores d'évaluation fonctionnelle du traitement de maladies chroniques (FACIT-Fatigue)). Des améliorations statistiquement significatives du HAQ-DI ont été observées chez les patients traités par RoActemra par rapport aux patients ayant reçu des DMARDs. Au cours de la phase en ouvert de l'étude II, l'amélioration de la capacité fonctionnelle a été maintenue jusqu'à 2 ans. A la semaine 52, la variation moyenne du HAQ-DI a été de -0,58 dans le bras RoActemra 8 mg/kg + MTX, par rapport à -0,39 dans le bras placebo + MTX. La variation moyenne du HAQ-DI a été maintenue jusqu'à la semaine 104 dans le bras RoActemra 8 mg/kg + MTX (-0,61).

Concentration en hémoglobine

Des augmentations statistiquement significatives des concentrations en hémoglobine ont été observées avec RoActemra par rapport aux DMARDs ($p < 0,0001$) à la semaine 24. Les concentrations moyennes en hémoglobine ont augmenté dès la 2^{ème} semaine, et sont restées dans la limite de la normale jusqu'à la 24^{ème} semaine.

Tocilizumab versus adalimumab en monothérapie

L'étude VI (WA19924), étude de 24 semaines en double aveugle comparant le tocilizumab en monothérapie à l'adalimumab en monothérapie, a évalué 326 patients atteints de PR intolérants au MTX ou pour lesquels la poursuite du traitement par MTX était inappropriée (y compris ceux présentant une réponse inadéquate au MTX). Les patients du groupe tocilizumab ont reçu une perfusion intraveineuse (IV) de tocilizumab (8mg/kg) toutes les 4 semaines et une injection sous-cutanée (SC) de placebo toutes les 2 semaines. Les patients du groupe adalimumab ont reçu une injection SC d'adalimumab (40 mg) toutes les 2 semaines et une perfusion IV de placebo toutes les 4 semaines. Une efficacité supérieure statistiquement significative a été observée en faveur du tocilizumab versus adalimumab sur le contrôle de l'activité de la maladie de l'inclusion à la semaine 24, d'une part sur le critère de jugement principal, la variation moyenne du score DAS28, et d'autre part sur tous les critères secondaires (Tableau 7).

Tableau 7. Résultats d'efficacité pour l'étude VI (WA19924)

	ADA + Placebo (IV) N = 162	TCZ + Placebo (SC) N = 163	Valeur de p ^(a)
Critère de jugement principal – Variation moyenne à la Semaine 24 par rapport à l'inclusion			
DAS28 (moyenne ajustée)	-1,8	-3,3	
Différence sur les moyennes ajustées (IC à 95%)		-1,5 (-1,8, -1,1)	<0,0001
Critères secondaires – Pourcentage de répondeurs à la Semaine 24^(b)			
DAS28 < 2,6, n (%)	17 (10,5)	65 (39,9)	<0,0001
DAS28 ≤ 3,2, n (%)	32 (19,8)	84 (51,5)	<0,0001
Réponse ACR20, n (%)	80 (49,4)	106 (65,0)	0,0038
Réponse ACR50, n (%)	45 (27,8)	77 (47,2)	0,0002
Réponse ACR70, n (%)	29 (17,9)	53 (32,5)	0,0023

^a La valeur de p est ajustée sur la région et l'ancienneté de la PR pour tous les critères et sur la valeur à l'inclusion pour toutes les variables continues.

^b En cas de données manquantes, patients considérés comme non-répondeurs. La procédure de Bonferroni-Holm est utilisée pour les tests multiples

Le profil global des événements indésirables cliniques était similaire entre tocilizumab et adalimumab. La proportion de patients présentant des événements indésirables graves était équilibrée entre les groupes de traitement (RoActemra 11,7% versus adalimumab 9,9%). Les types d'effets indésirables dans le groupe tocilizumab étaient cohérents avec le profil de tolérance connu de RoActemra, et la fréquence des effets indésirables rapportés était similaire à celle présentée dans le Tableau 1. Une incidence plus élevée des infections et infestations a été rapportée dans le bras RoActemra (48% versus 42%), mais sans différence sur l'incidence des infections graves (3,1%). Les deux traitements ont induit le même type de modifications des paramètres biologiques (diminution du nombre de neutrophiles et de plaquettes, augmentation du taux des ALAT et ASAT ainsi que des lipides). Cependant, l'amplitude et la fréquence des modifications observées étaient plus importantes avec RoActemra versus adalimumab. Quatre (2,5%) patients dans le groupe RoActemra et deux (1,2%) patients dans le groupe adalimumab ont présenté une diminution du nombre de neutrophiles de grade CTC 3 ou 4. Onze (6,8%) patients dans le groupe RoActemra et cinq (3,1%) patients dans le groupe adalimumab ont présenté une augmentation du taux d'ALAT de grade CTC 2 ou plus. L'augmentation moyenne du taux de LDL par rapport à l'inclusion était respectivement de 0,64 mmol/L (25 mg/dL) pour les patients du groupe RoActemra et de 0,19 mmol/L (7 mg/dL) pour les patients du groupe adalimumab. La tolérance observée dans le groupe RoActemra était cohérente avec le profil de tolérance connu de RoActemra et aucun nouvel effet indésirable, ni effet indésirable inattendu, n'a été observé (voir Tableau 1).

5.2 Propriétés pharmacocinétiques

La pharmacocinétique de RoActemra est caractérisée par une élimination non linéaire qui est une combinaison de clairance linéaire et d'élimination de Michaelis-Menten. La partie non linéaire de l'élimination de RoActemra entraîne une augmentation de l'exposition qui est plus que proportionnelle à la dose. Les paramètres pharmacocinétiques de RoActemra ne changent pas avec le temps. En raison de l'effet de la clairance totale sur les concentrations sériques en RoActemra, la demi-vie de RoActemra est aussi concentration-dépendante et varie selon le niveau de concentration sérique. Les analyses pharmacocinétiques de population quelle que soit la population de patients testée jusqu'à présent n'indique pas de relation entre la clairance apparente et la présence d'anticorps anti-médicament.

PR

Voie intraveineuse

Les propriétés pharmacocinétiques de RoActemra ont été déterminées à l'aide d'une analyse pharmacocinétique de population menée sur une base de données regroupant 3552 patients atteints de PR traités par une perfusion d'une durée d'une heure de RoActemra aux posologies de 4 ou 8 mg/kg administrées toutes les 4 semaines pendant 24 semaines, ou par une injection sous-cutanée de 162 mg de RoActemra soit une fois par semaine soit toutes les deux semaines pendant 24 semaines.

Les paramètres suivants (valeurs moyennes attendues \pm SD) ont été estimés pour une dose de 8 mg/kg de RoActemra administrée toutes les 4 semaines : à l'état d'équilibre l'AUC = 38000 ± 13000 h. μ g/mL, la $C_{\min} = 15,9 \pm 13,1$ μ g/mL et la $C_{\max} = 182 \pm 50,4$ μ g/mL. Les ratios d'accumulation pour l'AUC et la C_{\max} ont été faibles, respectivement de 1,32 et 1,09. Le ratio d'accumulation a été supérieur pour la C_{\min} (2,49), ce qui était attendu compte tenu de la contribution de la clairance non linéaire à des concentrations plus faibles. L'état d'équilibre a été atteint après la première administration pour la C_{\max} , et après 8 et 20 semaines respectivement pour l'AUC et la C_{\min} . L'AUC, la C_{\min} et la C_{\max} de RoActemra ont augmenté avec l'augmentation de poids. Pour un poids \geq 100 kg, la valeur moyenne attendue (\pm SD) à l'état d'équilibre de l'AUC, la C_{\min} et la C_{\max} de RoActemra étaient respectivement de 50000 ± 16800 μ g.h/mL, $24,4 \pm 17,5$ μ g/mL et $226 \pm 50,3$ μ g/mL ; ce qui est plus élevé que les valeurs moyennes observées dans la population de patients (indépendamment du poids) présentées ci-dessus. La courbe de dose-réponse de RoActemra s'aplatit à des posologies plus élevées, signifiant des gains d'efficacité plus faibles à chaque augmentation de la concentration de RoActemra, de sorte que des augmentations significatives de l'efficacité clinique n'aient pas été démontrées chez les patients traités avec RoActemra à une posologie supérieure à 800 mg. En conséquence, des doses supérieures à 800 mg par perfusion ne sont pas recommandées (voir rubrique 4.2).

Distribution

Chez les patients atteints de PR, le volume central de distribution a été de 3,72 L, le volume périphérique de distribution a été de 3,35 L, ce qui a conduit à un volume de distribution à l'état d'équilibre de 7,07 L.

Élimination

Après l'administration intraveineuse, RoActemra est éliminé de la circulation de manière biphasique. La clairance totale de RoActemra a été dépendante de la concentration, et égale à la somme des clairances linéaire et non linéaire. La valeur de la clairance linéaire a été estimée à 9,5 mL/h dans l'analyse pharmacocinétique de population. La clairance non linéaire, dépendante de la concentration, joue un rôle majeur aux concentrations faibles de RoActemra. Lorsque la voie de la clairance non linéaire est saturée, à des concentrations plus élevées de RoActemra, la clairance est principalement déterminée par la clairance linéaire.

La demi-vie ($t_{1/2}$) de RoActemra est dépendante de la concentration. A l'état d'équilibre, après une dose de 8 mg/kg administrée toutes les 4 semaines, la $t_{1/2}$ effective a diminué de 18 à 6 jours au fur et à mesure que les concentrations diminuent entre deux perfusions.

Linéarité

Les paramètres pharmacocinétiques de RoActemra n'ont pas changé avec le temps. Une augmentation non proportionnelle à la dose de l'AUC et de la C_{\min} a été observée pour les posologies de 4 et 8 mg/kg administrées toutes les 4 semaines. La C_{\max} a augmenté proportionnellement à la dose. À l'état d'équilibre, l'AUC et la C_{\min} attendues ont été respectivement 3,2 fois et 30 fois supérieures avec 8 mg/kg par rapport à la posologie de 4 mg/kg.

Voie sous-cutanée

Les propriétés pharmacocinétiques de RoActemra ont été déterminées à l'aide d'une analyse pharmacocinétique de population menée sur une base de données regroupant 3552 patients atteints de PR traités par 162 mg par voie sous-cutanée une fois par semaine, 162 mg par voie sous-cutanée toutes les deux semaines ou par 4 ou 8 mg/kg par voie intraveineuse toutes les quatre semaines pendant 24 semaines.

Les paramètres pharmacocinétiques de RoActemra n'ont pas varié avec le temps. Avec la dose de 162 mg une fois par semaine, les valeurs moyennes attendues (\pm SD) de l'AUC_{1 semaine}, de la C_{\min} et de la C_{\max} de RoActemra à l'état d'équilibre étaient respectivement de $7970 \pm 3432 \mu\text{g}\cdot\text{h/mL}$, $43,0 \pm 19,8 \mu\text{g/mL}$ et $49,8 \pm 21,0 \mu\text{g/mL}$. Les ratios d'accumulation pour l'AUC, la C_{\min} et la C_{\max} étaient respectivement de 6,32, 6,30 et 5,27. L'état d'équilibre a été atteint après la semaine 12 pour l'AUC, la C_{\min} et la C_{\max} .

Avec la dose de 162 mg toutes les deux semaines, les valeurs moyennes attendues (\pm SD) de l'AUC_{2 semaines}, de la C_{\min} et de la C_{\max} de RoActemra à l'état d'équilibre étaient respectivement de $3430 \pm 2660 \mu\text{g}\cdot\text{h/mL}$, $5,7 \pm 6,8 \mu\text{g/mL}$ et $13,2 \pm 8,8 \mu\text{g/mL}$. Les ratios d'accumulation pour l'AUC, la C_{\min} et la C_{\max} étaient respectivement de 2,67, 6,02 et 2,12. L'état d'équilibre a été atteint après la semaine 12 pour l'AUC et la C_{\min} et après la semaine 10 pour la C_{\max} .

Absorption

Après l'administration sous-cutanée chez des patients atteints de PR, le temps pour atteindre le pic de concentration de RoActemra dans le sérum t_{\max} était de 2,8 jours. La biodisponibilité pour la formulation sous-cutanée était de 79%.

Élimination

À l'état d'équilibre, après l'administration sous-cutanée, la $t_{1/2}$ apparente dépendante de la concentration atteint 12 jours avec la dose de 162 mg une fois par semaine et 5 jours avec la dose de 162 mg toutes les deux semaines chez les patients atteints de PR.

AJIs

Voie sous-cutanée

Les paramètres pharmacocinétiques de RoActemra chez les patients atteints d'AJIs ont été caractérisés par une analyse pharmacocinétique de population incluant 140 patients traités par 8 mg/kg par voie intraveineuse toutes les 2 semaines (patients pesant ≥ 30 kg), 12 mg/kg par voie intraveineuse toutes les 2 semaines (patients pesant moins de 30 kg), 162 mg par voie sous-cutanée toutes les semaines (patients pesant ≥ 30 kg), 162 mg par voie sous-cutanée tous les 10 jours ou toutes les 2 semaines (patients pesant moins de 30 kg).

Il existe des données limitées sur les expositions suite à une administration par voie sous-cutanée de RoActemra chez les patients atteints d'AJIs âgés de moins de 2 ans et pesant moins de 10 kg.

Les patients atteints d'AJIs doivent avoir un poids minimum de 10 kg afin de recevoir RoActemra (voir rubrique 4.2).

Tableau 8. Moyenne prédictive \pm écart type des paramètres pharmacocinétiques à l'état d'équilibre après administration sous-cutanée dans l'AJIs

Paramètres pharmacocinétiques de RoActemra	162 mg toutes les semaines	162 mg toutes les 2 semaines
	≥ 30 kg	moins de 30 kg
C_{max} ($\mu\text{g/mL}$)	99,8 \pm 46,2	134 \pm 58,6
C_{min} ($\mu\text{g/mL}$)	79,2 \pm 35,6	65,9 \pm 31,3
$C_{moyenne}$ ($\mu\text{g/mL}$)	91,3 \pm 40,4	101 \pm 43,2
Accumulation C_{max}	3,66	1,88
Accumulation C_{min}	4,39	3,21
Accumulation $C_{moyenne}$ ou AUC_{τ} *	4,28	2,27

* τ = 1 semaine ou 2 semaines pour les 2 schémas d'administration par voie sous-cutanée

Après administration sous-cutanée, environ 90% de l'état d'équilibre a été atteint à la semaine 12 pour les 2 schémas posologiques de 162 mg par voie sous-cutanée toutes les semaines et toutes les 2 semaines.

Absorption

Après l'administration sous-cutanée chez des patients atteints d'AJIs, la demi-vie d'absorption était d'environ 2 jours, et la biodisponibilité pour la formulation sous-cutanée était de 95% chez des patients atteints d'AJIs.

Distribution

Chez les patients pédiatriques atteints d'AJIs, le volume central de distribution était de 1,87 L, le volume périphérique de distribution était de 2,14 L, conduisant à un volume de distribution à l'état d'équilibre de 4,01 L.

Élimination

La clairance totale du tocilizumab dépend de la concentration et est la somme de la clairance linéaire et non linéaire. La valeur de la clairance linéaire a été estimée dans l'analyse pharmacocinétique de population et était de 5,7 mL/h chez les patients pédiatriques atteints d'arthrite juvénile idiopathique systémique. Après l'administration sous-cutanée, la $t_{1/2}$ effective de RoActemra chez les patients atteints d'AJIs peut atteindre 14 jours pour les 2 schémas posologiques de 162 mg toutes les semaines et toutes les 2 semaines à l'état d'équilibre.

AJIp

Voie sous-cutanée

Les paramètres pharmacocinétiques de RoActemra chez les patients atteints d'AJIp ont été caractérisés par une analyse pharmacocinétique de population incluant 237 patients traités par 8 mg/kg par voie intraveineuse toutes les 4 semaines (patients pesant ≥ 30 kg), 10 mg/kg par voie intraveineuse toutes les 4 semaines (patients pesant moins de 30 kg), 162 mg par voie sous-cutanée toutes les 2 semaines (patients pesant ≥ 30 kg), ou 162 mg par voie sous-cutanée toutes les 3 semaines (patients pesant moins de 30 kg).

Tableau 9. Moyenne prédictive \pm écart type des paramètres pharmacocinétiques à l'état d'équilibre après administration sous-cutanée dans l'AJIp

Paramètres pharmacocinétiques de RoActemra	Voie sous-cutanée	
	162 mg toutes les 2 semaines ≥ 30 kg	162 mg toutes les 3 semaines moins de 30 kg
C_{\max} ($\mu\text{g/mL}$)	29,4 \pm 13,5	75,5 \pm 24,1
C_{\min} ($\mu\text{g/mL}$)	11,8 \pm 7,08	18,4 \pm 12,9
C_{moyenne} ($\mu\text{g/mL}$)	21,7 \pm 10,4	45,5 \pm 19,8
Accumulation C_{\max}	1,72	1,32
Accumulation C_{\min}	3,58	2,08
Accumulation C_{moyenne} ou AUC_{τ} *	2,04	1,46

* τ = 2 semaines ou 3 semaines pour les 2 schémas d'administration par voie sous-cutanée

Après administration intraveineuse, environ 90% de l'état d'équilibre a été atteint à la semaine 12 pour la dose de 10 mg/kg (poids <30 kg) et à la semaine 16 pour la dose de 8 mg/kg (poids ≥ 30 kg). Après administration sous-cutanée, environ 90% de l'état d'équilibre a été atteint à la semaine 12 pour les deux schémas posologiques de 162 mg par voie sous-cutanée toutes les 2 semaines et toutes les 3 semaines.

Absorption

Après l'administration sous-cutanée chez des patients atteints d'AJIp, la demi-vie d'absorption était d'environ 2 jours, et la biodisponibilité pour la formulation sous-cutanée était de 96% chez des patients atteints d'AJIp.

Distribution

Chez les patients pédiatriques atteints d'AJIp, le volume central de distribution était de 1,97 L, le volume périphérique de distribution était de 2,03 L, conduisant à un volume de distribution à l'état d'équilibre de 4,0 L.

Élimination

L'analyse pharmacocinétique de population pour les patients atteints d'AJIp a montré un impact lié à la taille sur la clairance linéaire, de sorte que la posologie doit prendre en compte le poids corporel (voir le Tableau 9).

Après l'administration sous-cutanée, à l'état d'équilibre, entre deux doses, la $t_{1/2}$ effective de RoActemra chez les patients atteints d'AJIp peut atteindre 10 jours pour les patients de poids inférieur à 30 kg (162 mg par voie sous-cutanée toutes les 3 semaines) et 7 jours pour les patients de poids ≥ 30 kg (162 mg par voie sous-cutanée toutes les 2 semaines). Après l'administration intraveineuse, le tocilizumab a une élimination biphasique de la circulation. La clairance totale du tocilizumab dépend de sa concentration et est la somme de la clairance linéaire et non linéaire. La valeur de la clairance linéaire a été estimée dans l'analyse pharmacocinétique de population et était de 6,25 mL/h. La clairance non linéaire concentration-dépendante joue un rôle majeur à de faibles concentrations de tocilizumab. Lorsque la voie de clairance non linéaire est saturée, à des concentrations plus élevées de tocilizumab, la clairance est principalement déterminée par la clairance linéaire.

ACG

Voie sous-cutanée

La pharmacocinétique de RoActemra chez les patients atteints d'ACG a été déterminée en utilisant un modèle pharmacocinétique de population à partir d'un ensemble de données d'analyse composées de 149 patients atteints d'ACG traités par 162 mg par voie sous-cutanée une fois par semaine ou 162 mg par voie sous-cutanée toutes les deux semaines. Le modèle développé avait la même structure que le modèle pharmacocinétique de population développé plus tôt basé sur les données des patients atteints de PR (voir Tableau 10).

Tableau 10. Moyenne prévue \pm SD des paramètres pharmacocinétiques à l'état d'équilibre après administration sous-cutanée dans l'ACG

Paramètre pharmacocinétique de RoActemra	Voie sous-cutanée	
	162 mg toutes les deux semaines	162 mg une fois par semaine
C _{max} (µg/mL)	19,3 \pm 12,8	73 \pm 30,4
C _{min} (µg/mL)	11,1 \pm 10,3	68,1 \pm 29,5
C _{moyenne} (µg/mL)	16,2 \pm 11,8	71,3 \pm 30,1
Accumulation C _{max}	2,18	8,88
Accumulation C _{min}	5,61	9,59
Accumulation C _{moyenne} ou AUC _{τ} *	2,81	10,91

* τ = 2 semaines ou 1 semaine pour les 2 schémas d'administration par voie sous-cutanée

Le profil à l'état d'équilibre suivant l'administration de RoActemra une fois par semaine était presque plat, avec de très légères fluctuations entre les valeurs minimales et maximales, tandis que des fluctuations substantielles ont été observées avec RoActemra administré toutes les deux semaines. Environ 90% de l'état d'équilibre (AUC _{τ}) était atteint à la semaine 14 dans le groupe traité par RoActemra toutes les deux semaines et à la semaine 17 dans le groupe traité par RoActemra une fois par semaine.

Selon la caractérisation actuelle de la pharmacocinétique, des concentrations en RoActemra plus élevées de 50% sont observées dans cette population par rapport aux concentrations moyennes issues d'un vaste ensemble de données provenant de la population PR. Les raisons de ces différences sont inconnues. Les différences pharmacocinétiques n'étant pas associées à des différences marquées au niveau des paramètres pharmacodynamiques, la pertinence clinique est inconnue.

Chez les patients atteints d'ACG, une exposition plus élevée a été observée chez les patients de faible poids corporel. Pour le régime d'administration de 162 mg par semaine, la concentration plasmatique moyenne à l'équilibre a été de 51% plus élevée chez les patients dont le poids corporel était inférieur à 60 kg par rapport aux patients pesant entre 60 et 100 kg. Pour le régime d'administration de 162 mg toutes les deux semaines, la concentration plasmatique moyenne à l'équilibre a été de 129% plus élevée chez les patients dont le poids corporel était inférieur à 60 kg par rapport aux patients pesant entre 60 et 100 kg. Il existe des données limitées pour les patients de plus de 100 kg (n=7).

Absorption

Suivant l'administration sous-cutanée chez les patients atteints d'ACG, la demi-vie d'absorption t_{1/2} était d'environ 4 jours. La biodisponibilité pour la forme SC était de 0,8. Les valeurs médianes du T_{max} étaient de 3 jours après l'administration de RoActemra une fois par semaine et de 4,5 jours après l'administration toutes les deux semaines.

Distribution

Chez les patients atteints d'ACG, le volume central de distribution était de 4,09 L et le volume périphérique de distribution était de 3,37 L, résultant en un volume de distribution à l'état d'équilibre de 7,46 L.

Elimination

La clairance totale de RoActemra était concentration-dépendante et la somme des clairances linéaire et non linéaire. La clairance linéaire était estimée comme un paramètre dans l'analyse pharmacocinétique de population et était de 6,7 mL/h chez les patients atteints d'ACG.

Chez les patients atteints d'ACG, à l'état d'équilibre, la $t_{1/2}$ efficace de RoActemra variait entre 18,3 et 18,9 jours pour une administration de 162 mg une fois par semaine, et entre 4,2 et 7,9 jours pour une administration de 162 mg toutes les deux semaines. Aux concentrations sériques élevées, lorsque la clairance totale est dominée par la clairance linéaire, une $t_{1/2}$ efficace d'environ 32 jours a été calculée à partir des estimations des paramètres de population.

Populations spéciales

Insuffisance rénale : Aucune étude spécifique concernant les effets de l'insuffisance rénale sur les propriétés pharmacocinétiques de RoActemra n'a été effectuée. La plupart des patients de l'analyse pharmacocinétique de population dans les études sur la PR et l'ACG présentaient une fonction rénale normale ou une insuffisance rénale légère. L'insuffisance rénale légère (clairance de la créatinine estimée calculée avec la formule de Cockcroft-Gault) n'a pas eu d'impact sur les propriétés pharmacocinétiques de RoActemra.

Environ un tiers des patients de l'étude sur l'ACG présentait une insuffisance rénale modérée à l'inclusion (clairance de la créatinine estimée de 30 à 59 mL/min). Aucun impact sur l'exposition de RoActemra n'a été observé chez ces patients.

Aucun ajustement de dose n'est nécessaire chez les patients présentant une insuffisance rénale légère à modérée.

Insuffisance hépatique : Aucune étude spécifique concernant l'effet de l'insuffisance hépatique sur les propriétés pharmacocinétiques de RoActemra n'a été effectuée.

Age, sexe et ethnicité : Les analyses pharmacocinétiques de population menées chez les patients atteints de PR et d'ACG ont montré que l'âge, le sexe et l'origine ethnique n'affectaient pas les propriétés pharmacocinétiques de RoActemra.

Les résultats de l'analyse pharmacocinétique de population chez les patients atteints d'AJIs et d'AJIp ont confirmé que la taille est la seule covariable ayant un impact significatif sur la pharmacocinétique de RoActemra y compris sur l'élimination et l'absorption, de sorte que la posologie doit prendre en compte le poids corporel (voir Tableaux 8 et 9).

5.3 Données de sécurité préclinique

Les données non cliniques issues des études conventionnelles de pharmacologie de sécurité, de toxicologie en administration répétée, de génotoxicité, et de toxicité sur la reproduction et le développement n'ont pas révélé de risque particulier pour l'homme.

Aucune étude de cancérogénicité n'a été effectuée car les anticorps monoclonaux IgG1 ne sont pas considérés comme ayant un potentiel cancérogène intrinsèque.

Les données non-cliniques disponibles ont montré un effet de l'IL-6 sur la progression maligne et sur la résistance à l'apoptose de différents types de cancers. Ces données ne suggèrent pas l'existence d'un risque pour l'apparition ou la progression d'un cancer sous traitement par RoActemra. En outre, aucune lésion proliférative n'a été observée au cours d'une étude de toxicité chronique de 6 mois menée chez le singe cynomolgus ou chez la souris déficiente en IL-6.

Les données non-cliniques disponibles ne suggèrent aucun effet sur la fertilité sous traitement par tocilizumab. Aucun effet sur les organes endocriniens et du système reproducteur n'a été mis en évidence au cours d'une étude de toxicité chronique chez le singe cynomolgus, et les capacités de reproduction n'ont pas été affectées chez des souris déficientes en IL-6. RoActemra administré à des singes cynomolgus au cours des phases précoces de la gestation n'a entraîné aucun effet toxique direct ou indirect sur la grossesse et le développement embryonnaire et fœtal. Cependant, une légère augmentation des avortements et de la mortalité embryonnaire et fœtale a été observée après une exposition systémique élevée (supérieure à 100 fois l'exposition chez l'homme) dans un groupe recevant une dose élevée de 50 mg/kg/jour, en comparaison avec les groupes contrôles ou recevant des doses plus faibles. Bien que l'IL-6 ne semble pas constituer une cytokine essentielle dans la croissance fœtale ou le contrôle immunologique de l'interface mère / fœtus, une relation entre cet effet et RoActemra ne peut pas être exclue.

Le traitement par un analogue murin n'a pas entraîné de toxicité chez la souris juvénile. En particulier, aucune altération n'a été observée en termes de croissance du squelette, de fonction immunitaire et de maturation sexuelle.

Le profil de sécurité non clinique chez le singe cynomolgus ne suggère pas de différence entre les voies d'administration intraveineuse et sous-cutanée.

6. DONNEES PHARMACEUTIQUES

6.1 Liste des excipients

L-Histidine,
Chlorhydrate de L-Histidine monohydraté
L-Arginine/Chlorhydrate de L-Arginine
L-Méthionine
Polysorbate 80
Eau pour préparations injectables

6.2 Incompatibilités

En l'absence d'études de compatibilité, ce médicament ne doit pas être mélangé avec d'autres médicaments.

6.3 Durée de conservation

36 mois

6.4 Précautions particulières de conservation

A conserver au réfrigérateur (entre 2 °C et 8 °C). Ne pas congeler. Une fois sorti du réfrigérateur, le stylo prérempli peut être conservé jusqu'à 2 semaines à une température ne dépassant pas 30°C.

Conserver le stylo prérempli dans l'emballage extérieur à l'abri de la lumière et de l'humidité.

6.5 Nature et contenu de l'emballage extérieur

RoActemra se présente sous la forme de 0,9 mL de solution dans une seringue préremplie (verre de type I) avec un dispositif de mise en sécurité de l'aiguille contenant 162 mg de tocilizumab assemblée dans un stylo. La seringue est fermée par un système rigide de protection de l'aiguille (joint en élastomère avec une coque en polypropylène) et un bouchon-piston (caoutchouc butyle avec un revêtement de résine fluorée).

Boîte de 4 stylos préremplis et conditionnement multiple contenant 12 (3 boîtes de 4) stylos préremplis. Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

6.6 Précautions particulières d'élimination et manipulation

RoActemra est présenté en stylo prérempli à usage unique. Après avoir retiré le stylo prérempli du réfrigérateur, le stylo prérempli doit être amené à température ambiante (18°C à 28°C) en attendant 45 minutes avant d'injecter RoActemra. Le stylo prérempli ne doit pas être secoué. Après avoir enlevé le capuchon, l'injection doit être débutée dans les 3 minutes, afin d'éviter que le médicament ne se dessèche et ne bloque l'aiguille. Si le stylo prérempli n'est pas utilisé dans les 3 minutes suivant le retrait du capuchon, vous devez le jeter dans un conteneur pour objets pointus et tranchants et utiliser un nouveau stylo prérempli.

Si, après avoir appuyé sur le bouton d'activation, l'indicateur violet ne bouge pas, vous devez jeter le stylo prérempli dans un conteneur pour objets pointus et tranchants. Ne pas essayer de réutiliser le stylo prérempli. Ne pas répéter l'injection avec un autre stylo prérempli. Contactez votre professionnel de santé pour obtenir de l'aide.

Ne pas utiliser ce médicament s'il est trouble ou contient des particules, s'il présente une couleur autre qu'incolore à jaune pâle, ou si n'importe quelle partie du stylo prérempli semble être endommagée.

Des instructions complètes pour l'administration de RoActemra en stylo prérempli sont fournies dans la notice.

Tout produit non utilisé ou déchet doit être éliminé conformément à la réglementation en vigueur.

7. TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE

Roche Registration GmbH
Emil-Barell-Strasse 1
79639 Grenzach-Wyhlen
Allemagne

8. NUMERO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE

EU/1/08/492/009
EU/1/08/492/010

9. DATE DE PREMIERE AUTORISATION/DE RENOUVELLEMENT DE L'AUTORISATION

Date de première autorisation: 16 Janvier 2009
Date de dernier renouvellement: 25 Septembre 2013

10. DATE DE MISE A JOUR DU TEXTE

Des informations détaillées sur ce médicament sont disponibles sur le site internet de l'Agence européenne des médicaments <http://www.ema.europa.eu/>.

ANNEXE II

- A. FABRICANTS DE LA SUBSTANCE ACTIVE D'ORIGINE BIOLOGIQUE ET FABRICANT RESPONSABLES DE LA LIBERATION DES LOTS**
- B. CONDITIONS OU RESTRICTIONS DE DELIVRANCE ET D'UTILISATION**
- C. AUTRES CONDITIONS ET OBLIGATIONS DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE**
- D. CONDITIONS OU RESTRICTIONS EN VUE D'UNE UTILISATION SÛRE ET EFFICACE DU MÉDICAMENT**

A. FABRICANTS DE LA SUBSTANCE ACTIVE D'ORIGINE BIOLOGIQUE ET FABRICANT RESPONSABLE DE LA LIBERATION DES LOTS

Nom et adresse du fabricant du principe actif d'origine biologique

Genentech, Inc.
1000 New Horizons Way
Vacaville, CA
95688
USA

Genentech Inc.
1 Antibody Way
Oceanside, CA
92056
USA

Samsung Biologics Co Ltd
300, Songdo bio-daero, Yeonsu-gu
Incheon, 21987
Republique de Corée

Chugai Pharma Manufacturing Co., Ltd.
16-3 Kiyohara-Kogyodanchi
Utsunomiya City, Tochigi Pref., 321-3231
Japon

Novartis Singapore Pharmaceutical Manufacturing Pte. Ltd.
Bioproduction Operations Singapore
8 Tuas Bay Lane
Singapore 636986
Singapour

Nom et adresse du fabricant responsable de la libération des lots

Roche Pharma AG
Emil-Barell-Strasse 1
D-79639 Grenzach-Wyhlen
Allemagne

B. CONDITIONS OU RESTRICTIONS DE DELIVRANCE ET D'UTILISATION

Médicament soumis à prescription médicale restreinte (voir Annexe I : Résumé des Caractéristiques du Produit, rubrique 4.2).

C. AUTRES CONDITIONS ET OBLIGATIONS DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE

- **Rapports périodiques actualisés de sécurité (PSURs)**

Les exigences relatives à la soumission des PSURs pour ce médicament sont définies dans la liste des dates de référence pour l'Union (liste EURD) prévue à l'article 107 quater, paragraphe 7, de la directive 2001/83/CE et ses actualisations publiées sur le portail web européen des médicaments.

D. CONDITIONS OU RESTRICTIONS EN VUE D'UNE UTILISATION SÛRE ET EFFICACE DU MÉDICAMENT

• Plan de gestion des risques (PGR)

Le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché réalise les activités de pharmacovigilance et interventions requises décrites dans le PGR adopté et présenté dans le Module 1.8.2 de l'autorisation de mise sur le marché, ainsi que toutes actualisations ultérieures adoptées du PGR.

Un PGR actualisé doit être soumis :

- à la demande de l'Agence européenne des médicaments ;
- dès lors que le système de gestion des risques est modifié, notamment en cas de réception de nouvelles informations pouvant entraîner un changement significatif du profil bénéfice/risque, ou lorsqu'une étape importante (pharmacovigilance ou minimisation du risque) est franchie.

Lorsque les dates de soumission d'un PSUR coïncident avec l'actualisation d'un PGR, les deux documents peuvent être soumis en même temps.

• Mesures additionnelles de minimisation du risque

Le titulaire de l'Autorisation de Mise sur le Marché doit fournir l'ensemble du matériel éducatif suivant, couvrant les indications thérapeutiques PR, AJIs, AJIp et ACG, aux médecins susceptibles de prescrire ou d'utiliser RoActemra :

- Matériel d'Information pour le Médecin
- Matériel d'Information pour l'Infirmière
- Matériel d'Information pour le Patient

Le titulaire de l'Autorisation de Mise sur le Marché doit convenir avec l'autorité nationale compétente du contenu, du format et du plan de communication (y compris les modalités de distribution) de ce matériel éducatif avant sa distribution.

Le Matériel d'Information pour le Médecin doit comporter les éléments suivants :

- Une référence au Résumé des Caractéristiques du Produit (par exemple, le lien vers le site internet de l'EMA)
- Le calcul de la dose (patients atteints de PR, d'AJIs et d'AJIp), la préparation de la perfusion et la vitesse de perfusion
- Le risque d'infections graves
 - Le produit ne doit pas être administré en cas de suspicion d'infection ou d'infection active
 - Le produit peut atténuer les signes et symptômes d'une infection aiguë retardant ainsi son diagnostic
- Le risque d'hépatotoxicité
 - L'instauration d'un traitement par RoActemra doit être effectuée avec précaution chez les patients présentant des augmentations des ALAT ou ASAT $> 1,5 \times$ LSN. Chez les patients présentant une augmentation des ALAT ou ASAT $> 5 \times$ LSN, le traitement n'est pas recommandé.
 - Chez les patients atteints de PR, ACG, AJIp et AJIs, les ALAT/ASAT doivent être contrôlées toutes les 4 à 8 semaines pendant les 6 premiers mois du traitement et par la suite toutes les 12 semaines. Les adaptations posologiques recommandées en fonction du taux des transaminases, y compris les règles d'arrêt du traitement par tocilizumab, doivent se conformer à la rubrique 4.2 du RCP.
- Le risque de perforation gastro-intestinale, notamment chez les patients ayant des antécédents de diverticulite ou d'ulcérations intestinales

- Les informations sur les modalités de notification des effets indésirables graves
- Le Matériel d'Information pour le Patient (qui sera remis aux patients par les professionnels de santé)
- Des instructions sur le diagnostic de syndrome d'activation macrophagique chez les patients atteints d'AJIs
- Les recommandations d'interruptions de traitement pour les patients atteints d'AJIs et d'AJIp

Le Matériel d'Information pour l'Infirmière doit comporter les éléments suivants :

- La prévention des erreurs médicales et des réactions liées à l'injection/la perfusion
 - La préparation de l'injection/la perfusion
 - La vitesse de la perfusion
- La surveillance du patient en cas de réaction liée à l'injection/la perfusion
- Les informations sur les modalités de notification des effets indésirables graves

Le Matériel d'Information pour le Patient doit comporter les éléments suivants :

- La notice (incluant un mode d'emploi pour la forme SC) (lien vers le site internet de l'EMA par exemple)
- La Carte de Surveillance du Patient
 - alerte sur le risque d'infection. Ces infections peuvent devenir graves si elles ne sont pas traitées. En outre, certaines infections antérieures peuvent réapparaître.
 - alerte sur le fait que les patients utilisant RoActemra sont susceptibles de développer des complications de diverticulite qui peuvent devenir graves si elles ne sont pas traitées.
 - alerte sur le fait que les patients utilisant RoActemra sont susceptibles de développer une lésion hépatique grave. La fonction hépatique des patients doit être contrôlée par des analyses sanguines. Les patients doivent immédiatement informer leur médecin s'ils présentent des signes et des symptômes de toxicité hépatique, tels que fatigue, douleur abdominale et ictère.

ANNEXE III
ETIQUETAGE ET NOTICE

A. ETIQUETAGE

MENTIONS DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTERIEUR

EMBALLAGE EXTERIEUR

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

RoActemra 20 mg/mL solution à diluer pour perfusion
tocilizumab

2. COMPOSITION EN SUBSTANCE(S) ACTIVE(S)

1 flacon contient 80 mg de tocilizumab.

3. LISTE DES EXCIPIENTS

Polysorbate 80, saccharose, phosphate disodique dodécahydraté, phosphate monosodique dihydraté et eau pour préparations injectables. Voir la notice pour plus d'informations.

4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU

Solution à diluer pour perfusion
80 mg/4 mL
1 flacon de 4 mL
4 flacons de 4 mL

5. MODE ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

Voie intraveineuse pour perfusion après dilution
La solution diluée doit être utilisée immédiatement
Lire la notice avant utilisation

6. MISE EN GARDE SPECIALE INDIQUANT QUE LE MEDICAMENT DOIT ETRE CONSERVE HORS DE VUE ET DE PORTEE DES ENFANTS

Tenir hors de la vue et de la portée des enfants

7. AUTRE(S) MISE(S) EN GARDE SPECIALE(S), SI NECESSAIRE

8. DATE DE PEREMPTION

EXP

9. PRECAUTIONS PARTICULIERES DE CONSERVATION

A conserver au réfrigérateur
Ne pas congeler
Conserver le flacon dans l'emballage extérieur à l'abri de la lumière

10. PRECAUTIONS PARTICULIERES D'ELIMINATION DES MEDICAMENTS NON UTILISES OU DES DECHETS PROVENANT DE CES MEDICAMENTS S'IL Y A LIEU

11. NOM ET ADRESSE DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE

Roche Registration GmbH
Emil-Barell-Strasse 1
79639 Grenzach-Wyhlen
Allemagne

12. NUMERO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE

EU/1/08/492/001
EU/1/08/492/002

13. NUMERO DU LOT

Lot

14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DELIVRANCE

Médicament soumis à prescription médicale

15. INDICATIONS D'UTILISATION

16. INFORMATIONS EN BRAILLE

Justification de ne pas inclure l'information en Braille acceptée

17. IDENTIFIANT UNIQUE - CODE-BARRES 2D

code-barres 2D portant l'identifiant unique inclus.

18. IDENTIFIANT UNIQUE - DONNÉES LISIBLES PAR LES HUMAINS

PC
SN
NN

MENTIONS DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTERIEUR**EMBALLAGE EXTERIEUR****1. DENOMINATION DU MEDICAMENT**

RoActemra 20 mg/mL solution à diluer pour perfusion
tocilizumab

2. COMPOSITION EN SUBSTANCE(S) ACTIVE(S)

1 flacon contient 200 mg de tocilizumab.

3. LISTE DES EXCIPIENTS

Polysorbate 80, saccharose, phosphate disodique dodécahydraté, phosphate monosodique dihydraté et eau pour préparations injectables. Voir la notice pour plus d'informations.

4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU

Solution à diluer pour perfusion
200 mg/10 mL
1 flacon de 10 mL
4 flacons de 10 mL

5. MODE ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

Voie intraveineuse pour perfusion après dilution
La solution diluée doit être utilisée immédiatement
Lire la notice avant utilisation

6. MISE EN GARDE SPECIALE INDIQUANT QUE LE MEDICAMENT DOIT ETRE CONSERVE HORS DE VUE ET DE PORTEE DES ENFANTS

Tenir hors de la vue et de la portée des enfants

7. AUTRE(S) MISE(S) EN GARDE SPECIALE(S), SI NECESSAIRE**8. DATE DE PEREMPTION**

EXP

9. PRECAUTIONS PARTICULIERES DE CONSERVATION

A conserver au réfrigérateur
Ne pas congeler
Conserver le flacon dans l'emballage extérieur à l'abri de la lumière

10. PRECAUTIONS PARTICULIERES D'ELIMINATION DES MEDICAMENTS NON UTILISES OU DES DECHETS PROVENANT DE CES MEDICAMENTS S'IL Y A LIEU

11. NOM ET ADRESSE DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE

Roche Registration GmbH
Emil-Barell-Strasse 1
79639 Grenzach-Wyhlen
Allemagne

12. NUMERO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE

EU/1/08/492/003
EU/1/08/492/004

13. NUMERO DU LOT

Lot

14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DELIVRANCE

Médicament soumis à prescription médicale

15. INDICATIONS D'UTILISATION

16. INFORMATIONS EN BRAILLE

Justification de ne pas inclure l'information en Braille acceptée

17. IDENTIFIANT UNIQUE - CODE-BARRES 2D

code-barres 2D portant l'identifiant unique inclus.

18. IDENTIFIANT UNIQUE - DONNÉES LISIBLES PAR LES HUMAINS

PC
SN
NN

MENTIONS DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTERIEUR**EMBALLAGE EXTERIEUR****1. DENOMINATION DU MEDICAMENT**

RoActemra 20 mg/mL solution à diluer pour perfusion
tocilizumab

2. COMPOSITION EN SUBSTANCE(S) ACTIVE(S)

1 flacon contient 400 mg de tocilizumab.

3. LISTE DES EXCIPIENTS

Polysorbate 80, saccharose, phosphate disodique dodécahydraté, phosphate monosodique dihydraté et eau pour préparations injectables. Voir la notice pour plus d'informations.

4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU

Solution à diluer pour perfusion
400 mg/20 mL
1 flacon de 20 mL
4 flacons de 20 mL

5. MODE ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

Voie intraveineuse pour perfusion après dilution
La solution diluée doit être utilisée immédiatement
Lire la notice avant utilisation

6. MISE EN GARDE SPECIALE INDIQUANT QUE LE MEDICAMENT DOIT ETRE CONSERVE HORS DE VUE ET DE PORTEE DES ENFANTS

Tenir hors de la vue et de la portée des enfants

7. AUTRE(S) MISE(S) EN GARDE SPECIALE(S), SI NECESSAIRE**8. DATE DE PEREMPTION**

EXP

9. PRECAUTIONS PARTICULIERES DE CONSERVATION

A conserver au réfrigérateur
Ne pas congeler
Conserver le flacon dans l'emballage extérieur à l'abri de la lumière

10. PRECAUTIONS PARTICULIERES D'ELIMINATION DES MEDICAMENTS NON UTILISES OU DES DECHETS PROVENANT DE CES MEDICAMENTS S'IL Y A LIEU

11. NOM ET ADRESSE DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE

Roche Registration GmbH
Emil-Barell-Strasse 1
79639 Grenzach-Wyhlen
Allemagne

12. NUMERO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE

EU/1/08/492/005
EU/1/08/492/006

13. NUMERO DU LOT

Lot

14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DELIVRANCE

Médicament soumis à prescription médicale

15. INDICATIONS D'UTILISATION

16. INFORMATIONS EN BRAILLE

Justification de ne pas inclure l'information en Braille acceptée

17. IDENTIFIANT UNIQUE - CODE-BARRES 2D

code-barres 2D portant l'identifiant unique inclus.

18. IDENTIFIANT UNIQUE - DONNÉES LISIBLES PAR LES HUMAINS

PC
SN
NN

MENTIONS DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTERIEUR

EMBALLAGE EXTERIEUR SERINGUE PREREMPLIE

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

RoActemra 162 mg solution injectable en seringue préremplie

tocilizumab

2. COMPOSITION EN SUBSTANCE(S) ACTIVE(S)

1 seringue préremplie contient 162 mg de tocilizumab.

3. LISTE DES EXCIPIENTS

L-Histidine, chlorhydrate de L-Histidine monohydraté, L-Arginine/chlorhydrate de L-Arginine, L-Méthionine, Polysorbate 80, eau pour préparations injectables.

4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU

Solution injectable en seringue préremplie

4 seringues préremplies

162 mg/0,9 mL

5. MODE ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

Voie sous-cutanée

Lire la notice avant utilisation

6. MISE EN GARDE SPECIALE INDIQUANT QUE LE MEDICAMENT DOIT ETRE CONSERVE HORS DE VUE ET DE PORTEE DES ENFANTS

Tenir hors de la vue et de la portée des enfants

7. AUTRE(S) MISE(S) EN GARDE SPECIALE(S), SI NECESSAIRE

Laisser la seringue à température ambiante en dehors de la boîte pendant 25 à 30 minutes avant utilisation

8. DATE DE PEREMPTION

EXP

9. PRECAUTIONS PARTICULIERES DE CONSERVATION

A conserver au réfrigérateur

Ne pas congeler

Une fois sortie du réfrigérateur, la seringue préremplie peut être conservée jusqu'à 2 semaines à une température ne dépassant pas 30°C

Conserver la seringue préremplie dans l'emballage extérieur à l'abri de la lumière et de l'humidité

10. PRECAUTIONS PARTICULIERES D'ELIMINATION DES MEDICAMENTS NON UTILISES OU DES DECHETS PROVENANT DE CES MEDICAMENTS S'IL Y A LIEU**11. NOM ET ADRESSE DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE**

Roche Registration GmbH
Emil-Barell-Strasse 1
79639 Grenzach-Wyhlen
Allemagne

12. NUMERO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE

EU/1/08/492/007

13. NUMERO DU LOT

Lot

14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DELIVRANCE**15. INDICATIONS D'UTILISATION****16. INFORMATIONS EN BRAILLE**

roactemra 162 mg

17. IDENTIFIANT UNIQUE - CODE-BARRES 2D

code-barres 2D portant l'identifiant unique inclus.

18. IDENTIFIANT UNIQUE - DONNÉES LISIBLES PAR LES HUMAINS

PC
SN
NN

MENTIONS DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTERIEUR

**EMBALLAGE EXTERIEUR SERINGUE PREREMPLIE (AVEC LA BLUE BOX) -
Conditionnement multiple**

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

RoActemra 162 mg solution injectable en seringue préremplie

tocilizumab

2. COMPOSITION EN SUBSTANCE(S) ACTIVE(S)

1 seringue préremplie contient 162 mg de tocilizumab.

3. LISTE DES EXCIPIENTS

L-Histidine, chlorhydrate de L-Histidine monohydraté, L-Arginine/chlorhydrate de L-Arginine, L-Méthionine, Polysorbate 80, eau pour préparations injectables.

4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU

Solution injectable en seringue préremplie

Conditionnement multiple : 12 (3 boîtes de 4) seringues préremplies.

162 mg/0,9 mL

5. MODE ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

Voie sous-cutanée

Lire la notice avant utilisation

**6. MISE EN GARDE SPECIALE INDIQUANT QUE LE MEDICAMENT DOIT ETRE
CONSERVE HORS DE VUE ET DE PORTEE DES ENFANTS**

Tenir hors de la vue et de la portée des enfants

7. AUTRE(S) MISE(S) EN GARDE SPECIALE(S), SI NECESSAIRE

Laisser la seringue à température ambiante en dehors de la boîte pendant 25 à 30 minutes avant utilisation

8. DATE DE PEREMPTION

EXP

9. PRECAUTIONS PARTICULIERES DE CONSERVATION

A conserver au réfrigérateur

Ne pas congeler

Une fois sortie du réfrigérateur, la seringue préremplie peut être conservée jusqu'à 2 semaines à une température ne dépassant pas 30°C

Conserver la seringue préremplie dans l'emballage extérieur à l'abri de la lumière et de l'humidité

10. PRECAUTIONS PARTICULIERES D'ELIMINATION DES MEDICAMENTS NON UTILISES OU DES DECHETS PROVENANT DE CES MEDICAMENTS S'IL Y A LIEU

11. NOM ET ADRESSE DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE

Roche Registration GmbH
Emil-Barell-Strasse 1
79639 Grenzach-Wyhlen
Allemagne

12. NUMERO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE

EU/1/08/492/008

13. NUMERO DU LOT

Lot

14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DELIVRANCE

15. INDICATIONS D'UTILISATION

16. INFORMATIONS EN BRAILLE

roactemra 162 mg

17. IDENTIFIANT UNIQUE - CODE-BARRES 2D

code-barres 2D portant l'identifiant unique inclus.

18. IDENTIFIANT UNIQUE - DONNÉES LISIBLES PAR LES HUMAINS

PC
SN
NN

MENTIONS DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTERIEUR

**EMBALLAGE EXTERIEUR SERINGUE PREREMPLIE (SANS LA BLUE BOX) -
Conditionnement multiple**

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

RoActemra 162 mg solution injectable en seringue préremplie

tocilizumab

2. COMPOSITION EN SUBSTANCE(S) ACTIVE(S)

1 seringue préremplie contient 162 mg de tocilizumab.

3. LISTE DES EXCIPIENTS

L-Histidine, chlorhydrate de L-Histidine monohydraté, L-Arginine/chlorhydrate de L-Arginine, L-Méthionine, Polysorbate 80, eau pour préparations injectables.

4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU

Solution injectable en seringue préremplie

4 seringues préremplies. Les éléments composant le conditionnement multiple ne peuvent pas être vendus séparément.

162 mg/0,9 mL

5. MODE ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

Voie sous-cutanée

Lire la notice avant utilisation

**6. MISE EN GARDE SPECIALE INDIQUANT QUE LE MEDICAMENT DOIT ETRE
CONSERVE HORS DE VUE ET DE PORTEE DES ENFANTS**

Tenir hors de la vue et de la portée des enfants

7. AUTRE(S) MISE(S) EN GARDE SPECIALE(S), SI NECESSAIRE

Laisser la seringue à température ambiante en dehors de la boîte pendant 25 à 30 minutes avant utilisation

8. DATE DE PEREMPTION

EXP

9. PRECAUTIONS PARTICULIERES DE CONSERVATION

A conserver au réfrigérateur

Ne pas congeler

Une fois sortie du réfrigérateur, la seringue préremplie peut être conservée jusqu'à 2 semaines à une température ne dépassant pas 30°C

Conserver la seringue préremplie dans l'emballage extérieur à l'abri de la lumière et de l'humidité

10. PRECAUTIONS PARTICULIERES D'ELIMINATION DES MEDICAMENTS NON UTILISES OU DES DECHETS PROVENANT DE CES MEDICAMENTS S'IL Y A LIEU

11. NOM ET ADRESSE DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE

Roche Registration GmbH
Emil-Barell-Strasse 1
79639 Grenzach-Wyhlen
Allemagne

12. NUMERO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE

EU/1/08/492/008

13. NUMERO DU LOT

Lot

14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DELIVRANCE

15. INDICATIONS D'UTILISATION

16. INFORMATIONS EN BRAILLE

roactemra 162 mg

17. IDENTIFIANT UNIQUE - CODE-BARRES 2D

code-barres 2D portant l'identifiant unique inclus.

18. IDENTIFIANT UNIQUE - DONNÉES LISIBLES PAR LES HUMAINS

PC
SN
NN

MENTIONS DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTERIEUR

EMBALLAGE EXTERIEUR STYLO PREREMPLI

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

RoActemra 162 mg solution injectable en stylo prérempli

tocilizumab

2. COMPOSITION EN SUBSTANCE(S) ACTIVE(S)

1 stylo prérempli contient 162 mg de tocilizumab.

3. LISTE DES EXCIPIENTS

L-Histidine, chlorhydrate de L-Histidine monohydraté, L-Arginine/chlorhydrate de L-Arginine, L-Méthionine, Polysorbate 80, eau pour préparations injectables.

4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU

Solution injectable en stylo prérempli, ACTPen®

4 stylos préremplis

162 mg/0,9 mL

5. MODE ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

Voie sous-cutanée

Lire la notice avant utilisation

6. MISE EN GARDE SPECIALE INDIQUANT QUE LE MEDICAMENT DOIT ETRE CONSERVE HORS DE VUE ET DE PORTEE DES ENFANTS

Tenir hors de la vue et de la portée des enfants

7. AUTRE(S) MISE(S) EN GARDE SPECIALE(S), SI NECESSAIRE

Laisser le stylo prérempli à température ambiante en dehors de la boîte pendant 45 minutes avant utilisation

8. DATE DE PEREMPTION

EXP

9. PRECAUTIONS PARTICULIERES DE CONSERVATION

A conserver au réfrigérateur

Ne pas congeler

Une fois sorti du réfrigérateur, le stylo prérempli peut être conservé jusqu'à 2 semaines à une température ne dépassant pas 30°C

Conserver le stylo prérempli dans l'emballage extérieur à l'abri de la lumière et de l'humidité

10. PRECAUTIONS PARTICULIERES D'ELIMINATION DES MEDICAMENTS NON UTILISES OU DES DECHETS PROVENANT DE CES MEDICAMENTS S'IL Y A LIEU

11. NOM ET ADRESSE DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE

Roche Registration GmbH
Emil-Barell-Strasse 1
79639 Grenzach-Wyhlen
Allemagne

12. NUMERO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE

EU/1/08/492/009

13. NUMERO DU LOT

Lot

14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DELIVRANCE

15. INDICATIONS D'UTILISATION

16. INFORMATIONS EN BRAILLE

roactemra 162 mg stylo

17. IDENTIFIANT UNIQUE - CODE-BARRES 2D

code-barres 2D portant l'identifiant unique inclus.

18. IDENTIFIANT UNIQUE - DONNÉES LISIBLES PAR LES HUMAINS

PC
SN
NN

MENTIONS DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTERIEUR

**EMBALLAGE EXTERIEUR STYLO PREREMPLI (AVEC LA BLUE BOX) -
Conditionnement multiple**

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

RoActemra 162 mg solution injectable en stylo prérempli

tocilizumab

2. COMPOSITION EN SUBSTANCE(S) ACTIVE(S)

1 stylo prérempli contient 162 mg de tocilizumab.

3. LISTE DES EXCIPIENTS

L-Histidine, chlorhydrate de L-Histidine monohydraté, L-Arginine/chlorhydrate de L-Arginine, L-Méthionine, Polysorbate 80, eau pour préparations injectables.

4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU

Solution injectable en stylo prérempli, ACTPen®

Conditionnement multiple : 12 (3 boîtes de 4) stylos préremplis

162 mg/0,9 mL

5. MODE ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

Voie sous-cutanée

Lire la notice avant utilisation

**6. MISE EN GARDE SPECIALE INDIQUANT QUE LE MEDICAMENT DOIT ETRE
CONSERVE HORS DE VUE ET DE PORTEE DES ENFANTS**

Tenir hors de la vue et de la portée des enfants

7. AUTRE(S) MISE(S) EN GARDE SPECIALE(S), SI NECESSAIRE

Laisser le stylo prérempli à température ambiante en dehors de la boîte pendant 45 minutes avant utilisation

8. DATE DE PEREMPTION

EXP

9. PRECAUTIONS PARTICULIERES DE CONSERVATION

A conserver au réfrigérateur

Ne pas congeler

Une fois sorti du réfrigérateur, le stylo prérempli peut être conservé jusqu'à 2 semaines à une température ne dépassant pas 30°C

Conserver le stylo prérempli dans l'emballage extérieur à l'abri de la lumière et de l'humidité

10. PRECAUTIONS PARTICULIERES D'ELIMINATION DES MEDICAMENTS NON UTILISES OU DES DECHETS PROVENANT DE CES MEDICAMENTS S'IL Y A LIEU

11. NOM ET ADRESSE DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE

Roche Registration GmbH
Emil-Barell-Strasse 1
79639 Grenzach-Wyhlen
Allemagne

12. NUMERO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE

EU/1/08/492/010

13. NUMERO DU LOT

Lot

14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DELIVRANCE

15. INDICATIONS D'UTILISATION

16. INFORMATIONS EN BRAILLE

roactemra 162 mg stylo

17. IDENTIFIANT UNIQUE - CODE-BARRES 2D

code-barres 2D portant l'identifiant unique inclus.

18. IDENTIFIANT UNIQUE - DONNÉES LISIBLES PAR LES HUMAINS

PC
SN
NN

MENTIONS DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTERIEUR**EMBALLAGE EXTERIEUR STYLO PREREMPLI (SANS LA BLUE BOX) -
Conditionnement multiple****1. DENOMINATION DU MEDICAMENT**

RoActemra 162 mg solution injectable en stylo prérempli

tocilizumab

2. COMPOSITION EN SUBSTANCE(S) ACTIVE(S)

1 stylo prérempli contient 162 mg de tocilizumab.

3. LISTE DES EXCIPIENTS

L-Histidine, chlorhydrate de L-Histidine monohydraté, L-Arginine/chlorhydrate de L-Arginine, L-Méthionine, Polysorbate 80, eau pour préparations injectables.

4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU

Solution injectable en stylo prérempli, ACTPen®

4 stylos préremplis. Les éléments composant le conditionnement multiple ne peuvent pas être vendus séparément.

162 mg/0,9 mL

5. MODE ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

Voie sous-cutanée

Lire la notice avant utilisation

**6. MISE EN GARDE SPECIALE INDIQUANT QUE LE MEDICAMENT DOIT ETRE
CONSERVE HORS DE VUE ET DE PORTEE DES ENFANTS**

Tenir hors de la vue et de la portée des enfants

7. AUTRE(S) MISE(S) EN GARDE SPECIALE(S), SI NECESSAIRE

Laisser le stylo prérempli à température ambiante en dehors de la boîte pendant 45 minutes avant utilisation

8. DATE DE PEREMPTION

EXP

9. PRECAUTIONS PARTICULIERES DE CONSERVATION

A conserver au réfrigérateur

Ne pas congeler

Une fois sorti du réfrigérateur, le stylo prérempli peut être conservé jusqu'à 2 semaines à une température ne dépassant pas 30°C

Conserver le stylo prérempli dans l'emballage extérieur à l'abri de la lumière et de l'humidité

10. PRECAUTIONS PARTICULIERES D'ELIMINATION DES MEDICAMENTS NON UTILISES OU DES DECHETS PROVENANT DE CES MEDICAMENTS S'IL Y A LIEU

11. NOM ET ADRESSE DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE

Roche Registration GmbH
Emil-Barell-Strasse 1
79639 Grenzach-Wyhlen
Allemagne

12. NUMERO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE

EU/1/08/492/010

13. NUMERO DU LOT

Lot

14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DELIVRANCE

15. INDICATIONS D'UTILISATION

16. INFORMATIONS EN BRAILLE

roactemra 162 mg stylo

17. IDENTIFIANT UNIQUE - CODE-BARRES 2D

code-barres 2D portant l'identifiant unique inclus.

18. IDENTIFIANT UNIQUE - DONNÉES LISIBLES PAR LES HUMAINS

PC
SN
NN

**MENTIONS MINIMALES DEVANT FIGURER SUR LES PETITS CONDITIONNEMENTS
PRIMAIRE**

FLACON

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

RoActemra 20 mg/mL solution à diluer pour perfusion
tocilizumab
IV

2. MODE D'ADMINISTRATION

Perfusion IV

3. DATE DE PEREMPTION

EXP

4. NUMERO DU LOT

Lot

5. CONTENU EN POIDS, VOLUME OU UNITE

80 mg/4 mL

6. AUTRES

**MENTIONS MINIMALES DEVANT FIGURER SUR LES PETITS CONDITIONNEMENTS
PRIMAIRES**

FLACON

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

RoActemra 20 mg/mL solution à diluer pour perfusion
tocilizumab
IV

2. MODE D'ADMINISTRATION

Perfusion IV

3. DATE DE PEREMPTION

EXP

4. NUMERO DU LOT

Lot

5. CONTENU EN POIDS, VOLUME OU UNITE

200 mg/10 mL

6. AUTRES

**MENTIONS MINIMALES DEVANT FIGURER SUR LES PETITS CONDITIONNEMENTS
PRIMAIRE**

FLACON

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

RoActemra 20 mg/mL solution à diluer pour perfusion
tocilizumab
IV

2. MODE D'ADMINISTRATION

Perfusion IV

3. DATE DE PEREMPTION

EXP

4. NUMERO DU LOT

Lot

5. CONTENU EN POIDS, VOLUME OU UNITE

400 mg/20 mL

6. AUTRES

**MENTIONS MINIMALES DEVANT FIGURER SUR LES PETITS CONDITIONNEMENTS
PRIMAIRE**

ETIQUETTE DE LA SERINGUE PREREMPLIE

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

RoActemra 162 mg injectable
tocilizumab
SC

2. MODE D'ADMINISTRATION

3. DATE DE PEREMPTION

EXP

4. NUMERO DU LOT

Lot

5. CONTENU EN POIDS, VOLUME OU UNITE

162 mg/0,9 mL

6. AUTRES

**MENTIONS MINIMALES DEVANT FIGURER SUR LES PETITS CONDITIONNEMENTS
PRIMAIRES**

ETIQUETTE DU STYLO PREREMPLI

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

RoActemra 162 mg injectable
tocilizumab
SC

2. MODE D'ADMINISTRATION

3. DATE DE PEREMPTION

EXP

4. NUMERO DU LOT

Lot

5. CONTENU EN POIDS, VOLUME OU UNITE

162 mg/0,9 mL

6. AUTRES

B. NOTICE

Notice : Information de l'utilisateur

RoActemra 20 mg/mL solution à diluer pour perfusion tocilizumab

Veillez lire attentivement cette notice avant que ce médicament ne vous soit administré car elle contient des informations importantes pour vous.

- Gardez cette notice, vous pourriez avoir besoin de la relire.
- Si vous avez d'autres questions, interrogez votre médecin ou votre infirmier/ère.
- Ce médicament vous a été personnellement prescrit.
- Si vous ressentez un quelconque effet indésirable, parlez-en à votre médecin, ou votre infirmier/ère. Ceci s'applique aussi à tout effet indésirable qui ne serait pas mentionné dans cette notice. Voir rubrique 4.

En plus de cette notice, vous recevrez une **Carte de Surveillance du Patient**, qui contient des informations importantes de sécurité d'emploi que vous devez connaître avant de recevoir RoActemra et pendant votre traitement par RoActemra.

Que contient cette notice ?

1. Qu'est-ce que RoActemra et dans quel cas est-il utilisé
2. Quelles sont les informations à connaître avant l'administration de RoActemra
3. Comment RoActemra est administré
4. Quels sont les effets indésirables éventuels
5. Comment conserver RoActemra
6. Contenu de l'emballage et autres informations

1. Qu'est-ce que RoActemra et dans quel cas est-il utilisé ?

RoActemra contient une substance active, le tocilizumab qui est une protéine produite par des cellules spécifiques du système immunitaire (anticorps monoclonal), qui bloque l'action d'une protéine spécifique (cytokine) dénommée interleukine- 6. Cette protéine est impliquée dans le processus inflammatoire de l'organisme, et son blocage permet de réduire l'inflammation.

RoActemra contribue à réduire les symptômes tels que la douleur et le gonflement de vos articulations et peut également améliorer votre capacité à effectuer vos activités quotidiennes. Il a été montré que RoActemra ralentit les dommages articulaires des cartilages et des os causés par la maladie et améliore votre capacité à effectuer vos activités quotidiennes.

- **RoActemra est utilisé pour traiter les adultes** présentant une polyarthrite rhumatoïde (PR) active, modérée à sévère, une maladie auto-immune, lorsque la réponse à des traitements antérieurs a été insuffisante. RoActemra est généralement utilisé en association au méthotrexate. Cependant, RoActemra peut être utilisé seul, si votre médecin considère qu'un traitement par méthotrexate n'est pas approprié.
- RoActemra peut aussi être utilisé pour traiter les adultes qui n'ont pas reçu de traitement antérieur par méthotrexate, s'ils présentent une polyarthrite rhumatoïde active, sévère et évolutive.
- **RoActemra est utilisé pour traiter les enfants présentant une AJIs.** RoActemra est utilisé chez les enfants âgés de 2 ans et plus souffrant d'*arthrite juvénile idiopathique systémique (AJIs) active*, une maladie inflammatoire provoquant des douleurs et un gonflement dans une ou plusieurs articulations, ainsi que de la fièvre et une éruption cutanée. RoActemra est utilisé pour améliorer les symptômes d'AJIs et peut être administré en association avec le méthotrexate ou seul.

- **RoActemra est utilisé pour traiter les enfants présentant une AJIp.** RoActemra est utilisé chez les enfants âgés de 2 ans et plus souffrant d'*arthrite juvénile idiopathique polyarticulaire (AJIp) active*, une maladie inflammatoire provoquant des douleurs et un gonflement dans une ou plusieurs articulations. RoActemra est utilisé pour améliorer les symptômes de l'AJIp et peut être administré en association avec le méthotrexate ou seul.
- **RoActemra est utilisé pour traiter les adultes et les enfants** âgés de 2 ans et plus atteints d'un **syndrome de relargage de cytokines (SRC)** sévère ou menaçant le pronostic vital. Ce syndrome est un effet indésirable survenant chez les patients traités par des traitements par lymphocytes T à récepteur antigénique chimérique (CAR-T) utilisés pour certains types de cancer.
- **RoActemra est utilisé pour traiter les adultes** atteints de la maladie à coronavirus 2019 (COVID-19), recevant des corticostéroïdes systémiques et nécessitant un apport d'oxygène supplémentaire ou une ventilation mécanique.

2. Quelles sont les informations à connaître avant l'administration de RoActemra ?

Vous ne recevrez pas RoActemra

- si vous êtes **allergique** au tocilizumab ou à l'un des autres composants contenus dans ce médicament (mentionnés dans la rubrique 6).
- si vous avez une infection sévère ou active.

Si vous êtes concerné par l'une de ces situations, parlez-en au médecin ou à l'infirmier/ère qui doit vous administrer la perfusion.

Avertissements et précautions

Adressez-vous à votre médecin ou infirmier/ère avant de recevoir RoActemra.

- Si vous présentez des **réactions allergiques**, telles qu'une oppression de la poitrine, une respiration sifflante, des sensations vertigineuses ou des étourdissements importants, un gonflement des lèvres ou une éruption cutanée pendant ou après la perfusion, **informez immédiatement votre médecin.**
- Si vous présentez **une infection** quelle qu'elle soit, de courte ou de longue durée, ou si vous contractez souvent des infections. **Informez immédiatement votre médecin** si vous ne vous sentez pas bien. RoActemra peut réduire la capacité de votre organisme à lutter contre les infections, et peut aggraver une infection existante ou augmenter vos risques de contracter une nouvelle infection.
- Si vous avez eu une **tuberculose**, informez votre médecin. Avant de commencer le traitement par RoActemra, votre médecin vérifiera si vous présentez les signes et les symptômes de la tuberculose. Si des symptômes de tuberculose (toux persistante, perte de poids, manque d'énergie, fièvre peu élevée) ou de toute autre infection apparaissent durant ou après le traitement, prévenez votre médecin immédiatement.
- Si vous avez eu une **diverticulite** ou des **ulcères intestinaux**, informez votre médecin. Les symptômes peuvent se manifester par une douleur abdominale et des troubles inexplicables du transit intestinal accompagnés de fièvre.
- Si vous avez une **maladie du foie**, informez votre médecin. Avant d'utiliser RoActemra, votre médecin pourra vous prescrire une analyse de sang afin de mesurer votre fonction hépatique.

- **Si le patient** (adulte ou enfant) **a récemment été vacciné**, ou prévoit de se faire vacciner, il doit en informer son médecin. Tous les patients, en particulier les enfants, doivent être à jour de leurs vaccinations avant de débiter un traitement par RoActemra sauf si l'initiation d'un traitement en urgence est nécessaire. Certains types de vaccins ne doivent pas être utilisés lors d'un traitement par RoActemra.
- Si vous avez un **cancer**, informez votre médecin. Votre médecin décidera si vous pouvez être traité par RoActemra.
- Si vous avez **des facteurs de risque cardiovasculaire**, tels qu'une pression artérielle élevée, un taux de cholestérol élevé, informez votre médecin. Ces facteurs nécessiteront d'être surveillés pendant le traitement par RoActemra.
- Si vous avez des **problèmes** modérés ou sévères **de fonctionnement du rein**, votre médecin contrôlera votre fonction rénale.
- Si vous avez des **maux de tête persistants**.

Votre médecin effectuera des analyses de sang avant que vous ne receviez RoActemra, et pendant votre traitement afin de déterminer si votre nombre de globules blancs et de plaquettes est faible ou si vos enzymes hépatiques sont élevées.

Enfants et adolescents

L'utilisation de RoActemra n'est pas recommandée chez les enfants âgés de moins de 2 ans.

Si l'enfant a des antécédents de **syndrome d'activation macrophagique** (activation et prolifération incontrôlée de cellules sanguines spécifiques), informez votre médecin. Votre médecin décidera s'il peut être traité par RoActemra.

Autres médicaments et RoActemra

Informez votre médecin si vous (ou si votre enfant, si il est le patient) prenez ou avez pris récemment tout autre médicament, y compris des médicaments obtenus sans ordonnance. RoActemra peut affecter la manière dont agissent certains médicaments, et la posologie de ces médicaments peut nécessiter d'être ajustée. En cas d'utilisation de médicaments contenant les substances actives suivantes, **vous devez en informer votre médecin** :

- méthylprednisolone, dexaméthasone, utilisées pour diminuer l'inflammation
- simvastatine ou atorvastatine, utilisée pour réduire le **taux de cholestérol**
- inhibiteurs des canaux calciques (par exemple amlodipine) utilisés dans le traitement de **l'hypertension artérielle**
- théophylline, utilisée dans le traitement de **l'asthme**
- warfarine ou phenprocoumone, utilisées pour **fluidifier le sang**
- phénytoïne, utilisée pour traiter les **convulsions**
- ciclosporine, utilisée pour **supprimer le système immunitaire** lors de transplantations d'organes
- benzodiazépines (par exemple témazépam), utilisées pour **soulager l'anxiété**.

L'utilisation de RoActemra en association à d'autres médicaments biologiques pour traiter la PR, l'AJI ou l'AJIp n'est pas recommandée en l'absence d'expérience clinique.

Grossesse, allaitement et fécondité

RoActemra ne doit pas être utilisé pendant la grossesse sauf en cas de nécessité absolue. Parlez avec votre médecin si vous êtes enceinte, si vous pensez être enceinte, ou si vous avez l'intention d'être enceinte.

Les femmes en âge d'avoir des enfants doivent utiliser une contraception efficace pendant le traitement et au cours des 3 mois suivant son arrêt.

Arrêtez d'allaiter avant de recevoir RoActemra et parlez-en avec votre médecin. Respectez un délai d'au moins 3 mois entre votre dernier traitement et le début de l'allaitement. On ignore si RoActemra passe dans le lait maternel.

Les données disponibles jusqu'à présent ne suggèrent pas d'effet de ce traitement sur la fécondité.

Conduite de véhicules et utilisation de machines

Ce médicament peut provoquer des étourdissements. Si vous avez des étourdissements, vous ne devez pas conduire de véhicules ni utiliser de machines.

RoActemra contient du sodium

Ce médicament contient 26,55 mg de sodium par dose maximale de 1 200 mg. Prenez cela en compte si vous suivez un régime pauvre en sel. Cependant les doses inférieures à 1025 mg de ce médicament contiennent moins de 23 mg de sodium, c'est pourquoi elles sont considérées en pratique « sans sodium ».

3. Comment RoActemra est administré ?

Ce médicament est soumis à prescription médicale restreinte.

RoActemra vous sera administré par perfusion intraveineuse, par un médecin ou un(e) infirmier/ère. Ils dilueront la solution, installeront la perfusion intraveineuse et vous surveilleront pendant et après l'administration.

Patients atteints de PR

La posologie usuelle de RoActemra est de 8 mg par kg de poids. En fonction de votre réponse au traitement, votre médecin pourra diminuer votre posologie à 4 mg/kg puis la ré-augmenter à 8 mg/kg si approprié.

Les patients adultes recevront RoActemra, une fois toutes les 4 semaines, par voie intraveineuse (perfusion intraveineuse) pendant une heure.

Enfants atteints d'AJIs (âgés de 2 ans et plus)

La posologie usuelle de RoActemra dépend du poids de l'enfant.

- si l'enfant pèse moins de 30 kg : la posologie est de **12 mg par kg**
- si l'enfant pèse 30 kg ou plus, la posologie est de **8 mg par kg**

La posologie est calculée sur la base du poids à chaque administration.

Les enfants atteints d'AJIs recevront RoActemra, une fois toutes les 2 semaines, par voie intraveineuse (perfusion intraveineuse) pendant une heure.

Enfants atteints d'AJIp (âgés de 2 ans et plus)

La posologie usuelle de RoActemra dépend du poids de l'enfant.

- si l'enfant pèse moins de 30 kg : la posologie est de **10 mg par kg**
- si l'enfant pèse 30 kg ou plus : la posologie est de **8 mg par kg**

La posologie est calculée sur la base du poids à chaque administration.

Les enfants atteints d'AJIp recevront RoActemra, une fois toutes les 4 semaines, par voie intraveineuse (perfusion intraveineuse) pendant une heure.

Patients atteints d'un SRC

La posologie usuelle de RoActemra dépend du poids du patient.

- si le patient pèse moins de 30 kg : la posologie est de **12 mg par kg**

- si le patient pèse 30 kg ou plus : la posologie est de **8 mg par kg**
RoActemra peut être administré seul ou en association à des corticoïdes.

Patients atteints de la COVID-19

La posologie usuelle de RoActemra est de 8 mg par kg. Une seconde dose peut être nécessaire.

Si vous avez reçu plus de RoActemra que vous n'auriez dû

Dans la mesure où RoActemra est administré par un médecin ou un(e) infirmier/ère, il est peu probable que vous receviez une dose excessive. Cependant, si vous êtes préoccupé à ce sujet, interrogez votre médecin.

Si vous oubliez une dose de RoActemra

Dans la mesure où RoActemra est administré par un médecin ou un(e) infirmier/ère, il est peu probable qu'une dose soit oubliée. Cependant, si vous êtes préoccupé à ce sujet, interrogez votre médecin ou votre infirmier/ère.

Si vous arrêtez de recevoir RoActemra

Vous ne devez pas interrompre votre traitement par RoActemra sans en avoir préalablement discuté avec votre médecin.

Si vous avez d'autres questions sur l'utilisation de ce médicament, demandez plus d'informations à votre médecin ou votre infirmier/ère.

4. Quels sont les effets indésirables éventuels ?

Comme tous les médicaments, RoActemra peut provoquer des effets indésirables, mais ils ne surviennent pas systématiquement chez tout le monde. Des effets indésirables pourraient survenir dans les 3 mois suivant la dernière administration de RoActemra.

Eventuels effets indésirables graves : prévenez immédiatement un médecin.

Ces effets sont fréquents : ils peuvent toucher jusqu'à 1 patient sur 10

Réactions allergiques pendant ou après la perfusion:

- difficultés respiratoires, oppression de la poitrine ou étourdissement
- éruption cutanée, démangeaisons, urticaire, gonflement des lèvres, de la langue ou du visage

Si vous remarquez l'un de ces effets indésirables, informez votre médecin **immédiatement**.

Signes d'infections graves :

- fièvre et frissons
- vésicules dans la bouche ou sur la peau
- douleur de l'estomac.

Signes et symptômes de toxicité hépatique :

Ces effets peuvent toucher jusqu'à 1 patient sur 1 000

- fatigue
- douleur abdominale
- jaunisse (coloration jaune de la peau ou des yeux).

Si vous remarquez l'un de ces effets indésirables, informez votre médecin **dès que possible**.

Effets indésirables très fréquents :

Ces effets peuvent toucher plus de 1 patient sur 10

- infections des voies respiratoires supérieures, dont les symptômes habituels sont les suivants :
une toux, une obstruction nasale, un écoulement nasal, une angine et des maux de tête

- augmentation des taux de lipides (cholestérol) dans le sang

Effets indésirables fréquents :

Ces effets peuvent toucher jusqu'à 1 patient sur 10

- infection pulmonaire (pneumonie)
- zona
- bouton de fièvre (herpès labial), vésicules
- infection cutanée (cellulite) parfois accompagnée de fièvre et de frissons
- éruption cutanée et démangeaisons, urticaire
- réactions allergiques (hypersensibilité)
- infection oculaire (conjonctivite)
- maux de tête, sensations vertigineuses, augmentation de la pression artérielle
- plaies buccales, douleur de l'estomac
- rétention d'eau (œdème) au niveau des jambes, prise de poids
- toux, difficultés respiratoires
- diminution du nombre de globules blancs observée dans les analyses sanguines (neutropénie, leucopénie)
- anomalies des tests de la fonction hépatique (augmentation des transaminases)
- augmentation de la bilirubine observée dans les analyses sanguines
- diminution du fibrinogène observée dans les analyses sanguines (une protéine impliquée dans la coagulation du sang)

Effets indésirables peu fréquents :

Ces effets peuvent toucher jusqu'à 1 patient sur 100

- diverticulite (fièvre, nausées, diarrhée, constipation, douleur de l'estomac)
- zones rouges et gonflées dans la bouche
- augmentation des lipides (triglycérides) dans le sang
- ulcère gastrique
- calculs rénaux
- hypothyroïdie

Effets indésirables rares :

Ces effets peuvent toucher jusqu'à 1 patient sur 1 000

- syndrome de Stevens-Johnson (éruption cutanée, qui peut conduire à l'apparition de cloques/bulles sévères et au décollement de la peau)
- réactions allergiques d'issue fatale (réaction anaphylactique)
- inflammation du foie (hépatite), jaunisse

Effets indésirables très rares :

Ces effets peuvent toucher jusqu'à 1 patient sur 10 000

- diminution à la fois du nombre de globules blancs, de globules rouges et de plaquettes dans les analyses sanguines
- insuffisance hépatique

Déclaration des effets secondaires

Si vous ressentez un quelconque effet indésirable, parlez-en à votre médecin, votre pharmacien ou à votre infirmier/ère. Ceci s'applique aussi à tout effet indésirable qui ne serait pas mentionné dans cette notice. Vous pouvez également déclarer les effets indésirables directement via le système national de déclaration décrit en [Annexe V](#). En signalant les effets indésirables, vous contribuez à fournir davantage d'informations sur la sécurité du médicament.

Enfants atteints d'AJIs

En général, le type d'effets indésirables chez les enfants atteints d'AJIs a été similaire à celui observé chez les adultes atteints de PR. Certains effets indésirables ont été observés plus fréquemment : rhume, mal de gorge, diarrhée, diminution du nombre de globules blancs et augmentation des enzymes du foie.

Patients atteints d'AJIp

En général, le type d'effets indésirables chez les enfants atteints d'AJIp a été similaire à celui observé chez les adultes atteints de PR. Certains effets indésirables ont été observés plus fréquemment : rhume, mal de gorge, maux de tête, mal au coeur (nausée) et diminution du nombre de globules blancs.

5. Comment conserver RoActemra

Tenir RoActemra hors de la vue et de la portée des enfants.

N'utilisez pas ce médicament après la date de péremption indiquée sur l'emballage.

Conserver le flacon au réfrigérateur (entre 2 °C et 8 °C). Ne pas congeler.

Conserver le flacon dans l'emballage extérieur à l'abri de la lumière.

6. Contenu de l'emballage et autres informations

Que contient RoActemra

- La substance active est le tocilizumab.
Chaque flacon de 4 mL contient 80 mg de tocilizumab (20 mg/mL).
Chaque flacon de 10 mL contient 200 mg de tocilizumab (20 mg/mL).
Chaque flacon de 20 mL contient 400 mg de tocilizumab (20 mg/mL).
- Les autres composants sont le saccharose, le polysorbate 80, le phosphate disodique dodécahydraté, le phosphate monosodique dihydraté et l'eau pour préparations injectables.

Qu'est-ce que RoActemra et contenu de l'emballage extérieur

RoActemra est une solution à diluer pour perfusion.

La solution à diluer est transparente à opalescente, incolore à jaune pâle.

RoActemra se présente sous la forme de flacons contenant 4 mL, 10 mL ou 20 mL de solution à diluer pour perfusion.

Boîtes de 1 ou 4 flacons.

Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

Titulaire de l'Autorisation de mise sur le marché

Roche Registration GmbH
Emil-Barell-Strasse 1
79639 Grenzach-Wyhlen
Allemagne

Fabricant

Roche Pharma AG
Emil-Barell-Str. 1
D-79639 Grenzach-Wyhlen
Allemagne

Pour toute information complémentaire concernant ce médicament, veuillez prendre contact avec le représentant local du titulaire de l'autorisation de mise sur le marché :

België/Belgique/Belgien

N.V. Roche S.A.

Tél/Tel: +32 (0) 2 525 82 11

Luxembourg/Luxemburg

(Voir/siehe Belgique/Belgien)

България

Рош България ЕООД

Тел: +359 2 818 44 44

Magyarország

Roche (Magyarország) Kft.

Tel: +36 - 1 279 4500

Česká republika

Roche s. r. o.

Tel: +420 - 2 20382111

Malta

(See Ireland)

Danmark

Roche Pharmaceuticals A/S

Tlf: +45 - 36 39 99 99

Nederland

Roche Nederland B.V.

Tel: +31 (0) 348 438050

Deutschland

Roche Pharma AG

Tel: +49 (0) 7624 140

oder

Chugai Pharma Europe Ltd.

Zweigniederlassung Deutschland

Tel: +49 (0) 69 663000 0

Norge

Roche Norge AS

Tlf: +47 - 22 78 90 00

Eesti

Roche Eesti OÜ

Tel: + 372 - 6 177 380

Österreich

Roche Austria GmbH

Tel: +43 (0) 1 27739

Ελλάδα

Roche (Hellas) A.E.

Τηλ: +30 210 61 66 100

Polska

Roche Polska Sp.z o.o.

Tel: +48 - 22 345 18 88

España

Roche Farma S.A.

Tel: +34 - 91 324 81 00

Portugal

Roche Farmacêutica Química, Lda

Tel: +351 - 21 425 70 00

France

Roche

Tél: +33 (0) 1 47 61 40 00

ou

Chugai Pharma France

Tél: +33 (0) 1 56 37 05 20

România

Roche România S.R.L.

Tel: +40 21 206 47 01

Hrvatska

Roche d.o.o

Tel: +385 1 47 22 333

Slovenija

Roche farmacevtska družba d.o.o.

Tel: +386 - 1 360 26 00

Ireland

Roche Products (Ireland) Ltd.

Tel: +353 (0) 1 469 0700

Ísland

Roche Pharmaceuticals A/S
c/o Icepharma hf
Sími: +354 540 8000

Slovenská republika

Roche Slovensko, s.r.o.
Tel: +421 - 2 52638201

Italia

Roche S.p.A.
Tel: +39 - 039 2471

Suomi/Finland

Roche Oy
Puh/Tel: +358 (0) 10 554 500

Κύπρος

Γ.Α.Σταμάτης & Σια Λτδ.
Τηλ: +357 - 22 76 62 76

Sverige

Roche AB
Tel: +46 (0) 8 726 1200

Latvija

Roche Latvija SIA
Tel: +371 - 6 7039831

United Kingdom (Northern Ireland)

Roche Products (Ireland) Ltd.
Tel: +44 (0) 1707 366000
or
Chugai Pharma UK Ltd
Tel: +44 (0) 208 987 5600

Lietuva

UAB "Roche Lietuva"
Tel: +370 5 2546799

La dernière date à laquelle cette notice a été révisée est

Autres sources d'informations

Des informations détaillées sur ce médicament sont disponibles sur le site internet de l'Agence européenne des médicaments <http://www.ema.europa.eu/>.

Les informations suivantes sont destinées exclusivement aux professionnels de santé

Instructions pour la dilution avant l'administration

Les médicaments en administration parentérale doivent être inspectés visuellement afin de mettre en évidence la présence de particules ou d'un changement de coloration avant l'administration. Seules les solutions qui sont transparentes à opalescentes, incolores à jaune pâle et sans particules visibles doivent être diluées. Utiliser une aiguille et une seringue stériles pour la préparation de RoActemra.

Patients adultes \geq 30 kg atteints de PR, de la COVID-19 et d'un SRC

Retirer de la poche de perfusion de 100 mL, un volume de solution de chlorure de sodium à 9 mg/mL (0,9 %) stérile et apyrogène, identique au volume nécessaire de solution à diluer de RoActemra pour obtenir la posologie requise pour le patient, dans le respect des règles d'asepsie. La quantité nécessaire de solution à diluer de RoActemra (0,4 mL/kg) doit être prélevée à partir du flacon et diluée dans la poche de perfusion afin d'obtenir un volume final de 100 mL. Pour mélanger la solution, retourner doucement la poche de perfusion afin d'éviter la formation de mousse.

Utilisation dans la population pédiatrique

Patients \geq 30 kg atteints d'AJIs, d'AJIp et d'un SRC

Retirer de la poche de perfusion de 100 mL, un volume de solution de chlorure de sodium à 9 mg/mL (0,9 %) stérile et apyrogène, identique au volume nécessaire de solution à diluer de RoActemra pour obtenir la posologie requise pour le patient, dans le respect des règles d'asepsie. La quantité nécessaire de solution à diluer de RoActemra (**0,4 mL/kg**) doit être prélevée à partir du flacon et diluée dans la poche de perfusion afin d'obtenir un volume final de 100 mL. Pour mélanger la solution, retourner doucement la poche de perfusion afin d'éviter la formation de mousse.

Patients $<$ 30 kg atteints d'AJIs et d'un SRC

Retirer de la poche de perfusion de 50 mL, un volume de solution de chlorure de sodium à 9 mg/mL (0,9 %) stérile et apyrogène, identique au volume nécessaire de solution à diluer de RoActemra pour obtenir la posologie requise pour le patient, dans le respect des règles d'asepsie. La quantité nécessaire de solution à diluer de RoActemra (**0,6 mL/kg**) doit être prélevée à partir du flacon et diluée dans la poche de perfusion afin d'obtenir un volume final de 50 mL. Pour mélanger la solution, retourner doucement la poche de perfusion afin d'éviter la formation de mousse.

Patients $<$ 30 kg atteints d'AJIp

Retirer de la poche de perfusion de 50 mL, un volume de solution de chlorure de sodium à 9 mg/mL (0,9 %) stérile et apyrogène, identique au volume nécessaire de solution à diluer de RoActemra pour obtenir la posologie requise pour le patient, dans le respect des règles d'asepsie. La quantité nécessaire de solution à diluer de RoActemra (**0,5 mL/kg**) doit être prélevée à partir du flacon et diluée dans la poche de perfusion afin d'obtenir un volume final de 50 mL. Pour mélanger la solution, retourner doucement la poche de perfusion afin d'éviter la formation de mousse.

RoActemra est seulement à usage unique.

Tout médicament non utilisé ou déchet doit être éliminé conformément à la réglementation en vigueur.

Notice : Information de l'utilisateur

RoActemra 162 mg solution injectable en seringue préremplie tocilizumab

Veillez lire attentivement cette notice avant que ce médicament ne vous soit administré car elle contient des informations importantes pour vous.

- Gardez cette notice, vous pourriez avoir besoin de la relire.
- Si vous avez d'autres questions, interrogez votre médecin, votre pharmacien ou votre infirmier/ère.
- Ce médicament vous a été personnellement prescrit. Ne le donnez pas à d'autres personnes. Il pourrait leur être nocif, même si les signes de leur maladie sont identiques aux vôtres.
- Si vous ressentez un quelconque effet indésirable, parlez-en à votre médecin, votre pharmacien ou votre infirmier/ère. Ceci s'applique aussi à tout effet indésirable qui ne serait pas mentionné dans cette notice. Voir rubrique 4.

En plus de cette notice, vous recevrez une **Carte de Surveillance du Patient**, qui contient des informations importantes de sécurité d'emploi que vous devez connaître avant de recevoir RoActemra et pendant votre traitement par RoActemra.

Que contient cette notice ?

1. **Qu'est-ce que RoActemra et dans quel cas est-il utilisé**
2. **Quelles sont les informations à connaître avant l'administration de RoActemra**
3. **Comment utiliser RoActemra**
4. **Quels sont les effets indésirables éventuels**
5. **Comment conserver RoActemra**
6. **Contenu de l'emballage et autres informations**

1. **Qu'est-ce que RoActemra et dans quel cas est-il utilisé ?**

RoActemra contient une substance active, le tocilizumab qui est une protéine (anticorps monoclonal) produite par des cellules spécifiques du système immunitaire, qui bloque l'action d'une protéine spécifique (cytokine) dénommée interleukine- 6. L'interleukine- 6 est impliquée dans le processus inflammatoire de l'organisme, et son blocage permet de réduire l'inflammation. RoActemra est utilisé pour traiter :

- **les adultes présentant une polyarthrite rhumatoïde (PR) active, modérée à sévère**, une maladie auto-immune, lorsque la réponse à des traitements antérieurs a été insuffisante.
- **les adultes présentant une polyarthrite rhumatoïde (PR) active, sévère et évolutive** qui n'ont pas reçu de traitement antérieur par méthotrexate.

RoActemra contribue à réduire les symptômes de la PR tels que la douleur et le gonflement de vos articulations et peut également améliorer votre capacité à effectuer vos activités quotidiennes. Il a été montré que RoActemra ralentit les dommages articulaires des cartilages et des os causés par la maladie et améliore votre capacité à effectuer vos activités quotidiennes.

RoActemra est généralement utilisé en association à un autre médicament de la PR appelé méthotrexate. Cependant, RoActemra peut être utilisé seul, si votre médecin considère qu'un traitement par méthotrexate n'est pas approprié.

- **les adultes présentant une maladie des artères appelée artérite à cellules géantes (ACG)**, causée par une inflammation des plus grosses artères du corps humain, principalement celles qui irriguent la tête et la nuque. Les symptômes incluent des maux de tête, de la fatigue et une douleur à la mâchoire. Les conséquences peuvent comprendre des accidents vasculaires cérébraux et une cécité.

RoActemra peut réduire la douleur et le gonflement des artères et des veines au niveau de la tête, la nuque et les bras.

L'ACG est souvent traitée par des médicaments appelés corticoïdes. Ils sont généralement efficaces, mais ils peuvent avoir des effets indésirables s'ils sont utilisés à forte dose pendant longtemps. Réduire la dose de corticoïdes peut aussi entraîner une poussée de l'ACG. Ajouter RoActemra au traitement peut permettre de réduire la durée d'utilisation des corticoïdes, tout en continuant à contrôler l'ACG.

- **les enfants et adolescents, âgés de 1 an et plus présentant une arthrite juvénile idiopathique systémique (AJIs) active**, une maladie inflammatoire provoquant des douleurs et un gonflement dans une ou plusieurs articulations ainsi que de la fièvre et une éruption cutanée.

RoActemra est utilisé pour améliorer les symptômes d'AJIs et peut être administré en association avec le méthotrexate ou seul.

- **les enfants et adolescents, âgés de 2 ans et plus présentant une arthrite juvénile idiopathique polyarticulaire (AJIp) active**, une maladie inflammatoire provoquant des douleurs et un gonflement dans une ou plusieurs articulations.

RoActemra est utilisé pour améliorer les symptômes de l'AJIp et peut être administré en association avec le méthotrexate ou seul.

2. Quelles sont les informations à connaître avant l'administration de RoActemra ?

N'utilisez pas RoActemra

- si vous ou votre enfant êtes allergique au tocilizumab ou à l'un des autres composants contenus dans ce médicament (mentionnés dans la rubrique 6).
- si vous ou l'enfant dont vous avez la charge avez une infection sévère ou active.

Si vous êtes concerné par l'une de ces situations, parlez-en au médecin. N'utilisez pas RoActemra.

Avertissements et précautions

Adressez-vous à votre médecin, pharmacien ou infirmier/ère avant d'utiliser RoActemra.

- Si vous présentez des **réactions allergiques**, telles qu'une oppression de la poitrine, une respiration sifflante, des sensations vertigineuses ou des étourdissements importants, un gonflement des lèvres, de la langue, du visage ou des démangeaisons cutanées, urticaire ou une éruption cutanée pendant ou après l'injection, **informez immédiatement votre médecin.**
- Si vous avez présenté des symptômes de réaction allergique après l'administration de RoActemra, vous devez en informer votre médecin et obtenir son accord avant de vous administrer la dose suivante.

- Si vous présentez **une infection** quelle qu'elle soit, de courte ou de longue durée, ou si vous contractez souvent des infections. **Informez immédiatement votre médecin** si vous ne vous sentez pas bien. RoActemra peut réduire la capacité de votre organisme à lutter contre les infections, et peut aggraver une infection existante ou augmenter vos risques de contracter une nouvelle infection.
- Si vous avez eu une **tuberculose**, informez votre médecin. Avant de commencer le traitement par RoActemra, votre médecin vérifiera si vous présentez les signes et les symptômes de la tuberculose. Si des symptômes de tuberculose (toux persistante, perte de poids, manque d'énergie, fièvre peu élevée) ou de toute autre infection apparaissent durant ou après le traitement, prévenez votre médecin immédiatement.
- Si vous avez eu une **diverticulite** ou des **ulcères intestinaux**, informez votre médecin. Les symptômes peuvent se manifester par une douleur abdominale et des troubles inexplicables du transit intestinal accompagnés de fièvre.
- Si vous avez une **maladie du foie**, informez votre médecin. Avant d'utiliser RoActemra, votre médecin pourra vous prescrire une analyse de sang afin de mesurer votre fonction hépatique.
- **Si le patient a récemment été vacciné**, ou prévoit de se faire vacciner, il doit en informer son médecin. Tous les patients doivent être à jour de leurs vaccinations avant de débiter un traitement par RoActemra. Certains types de vaccins ne doivent pas être utilisés lors d'un traitement par RoActemra.
- Si vous avez un **cancer**, informez votre médecin. Votre médecin décidera si vous pouvez être traité par RoActemra.
- Si vous avez **des facteurs de risque cardiovasculaire**, tels qu'une pression artérielle élevée, un taux de cholestérol élevé, informez votre médecin. Ces facteurs nécessiteront d'être surveillés pendant le traitement par RoActemra.
- Si vous avez des **problèmes** modérés ou sévères **de fonctionnement du rein**, votre médecin contrôlera votre fonction rénale.
- Si vous avez des **maux de tête persistants**.

Votre médecin effectuera des analyses de sang avant que vous ne receviez RoActemra, afin de déterminer si votre nombre de globules blancs et de plaquettes est faible ou si vos enzymes hépatiques sont élevées.

Enfants et adolescents

L'utilisation de RoActemra solution injectable par voie sous-cutanée n'est pas recommandée chez les enfants âgés de moins de 1 an.

RoActemra ne doit pas être donné aux enfants présentant une AJI pesant moins de 10 kg.

Si l'enfant a des antécédents de **syndrome d'activation macrophagique** (activation et prolifération incontrôlée de cellules sanguines spécifiques), informez votre médecin. Votre médecin décidera s'il peut être traité par RoActemra.

Autres médicaments et RoActemra

Informez votre médecin si vous prenez ou avez pris récemment tout autre médicament. RoActemra peut affecter la manière dont agissent certains médicaments, et la posologie de ces médicaments peut nécessiter d'être ajustée. En cas d'utilisation de médicaments contenant les substances actives suivantes, **vous devez en informer votre médecin** :

- méthylprednisolone, dexaméthasone, utilisées pour diminuer l'inflammation
- simvastatine ou atorvastatine, utilisée pour réduire le taux de cholestérol

- inhibiteurs des canaux calciques (par exemple amlodipine) utilisés dans le traitement de l'hypertension artérielle
- théophylline, utilisée dans le traitement de l'asthme
- warfarine ou phenprocoumone, utilisées pour fluidifier le sang
- phénytoïne, utilisée pour traiter les convulsions
- ciclosporine, utilisée pour supprimer le système immunitaire lors de transplantations d'organes
- benzodiazépines (par exemple témazépam), utilisées pour soulager l'anxiété

L'utilisation de RoActemra en association à d'autres médicaments biologiques pour traiter la PR, l'AJIs, l'AJIp ou l'ACG n'est pas recommandée en l'absence d'expérience clinique.

Grossesse, allaitement et fertilité

RoActemra ne doit pas être utilisé pendant la grossesse sauf en cas de nécessité absolue. Parlez avec votre médecin si vous êtes enceinte, si vous pensez être enceinte, ou si vous avez l'intention d'être enceinte.

Les femmes en âge d'avoir des enfants doivent utiliser une contraception efficace pendant le traitement et au cours des 3 mois suivant son arrêt.

Arrêtez d'allaiter avant de recevoir RoActemra et parlez-en avec votre médecin. Respectez un délai d'au moins 3 mois entre votre dernier traitement et le début de l'allaitement. On ignore si RoActemra passe dans le lait maternel.

Conduite de véhicules et utilisation de machines

Ce médicament peut provoquer des étourdissements. Si vous avez des étourdissements, vous ne devez pas conduire de véhicules ni utiliser de machines.

3. Comment utiliser RoActemra ?

Veillez à toujours utiliser ce médicament en suivant exactement les instructions de votre médecin, pharmacien ou infirmier/ère. Vérifiez auprès de votre médecin, votre pharmacien ou votre infirmier/ère en cas de doute.

Le traitement sera prescrit et instauré par des professionnels de santé expérimentés dans le diagnostic et le traitement de la PR, l'AJIs, l'AJIp ou l'ACG.

La posologie recommandée

La posologie pour tous les adultes atteints de PR et d'ACG est de 162 mg (le contenu d'une seringue préremplie), administrée une fois par semaine.

Enfants et adolescents atteints d'AJIs (âgés de 1 an et plus)

La posologie usuelle de RoActemra dépend du poids de l'enfant.

- si l'enfant pèse **moins de 30 kg** : la posologie est de 162 mg (le contenu d'une seringue préremplie), une fois toutes les 2 semaines
- si l'enfant pèse **30 kg ou plus** : la posologie est de 162 mg (le contenu d'une seringue préremplie), une fois toutes les semaines.

Enfants et adolescents atteints d'AJIp (âgés de 2 ans et plus)

La posologie usuelle de RoActemra dépend du poids de l'enfant.

- si l'enfant pèse **moins de 30 kg** : la posologie est de 162 mg (le contenu d'une seringue préremplie), **une fois toutes les 3 semaines**
- si l'enfant pèse **30 kg ou plus** : la posologie est de 162 mg (le contenu d'une seringue préremplie), **une fois toutes les 2 semaines.**

RoActemra est administré par injection sous la peau (voie sous-cutanée). A l'instauration, votre médecin ou infirmier/ère peut vous administrer RoActemra. Cependant, votre médecin peut décider que vous vous l'administriez vous-même. Dans ce cas, vous recevrez une formation sur la technique d'auto-injection de RoActemra. Les parents et les aidants recevront une formation sur la façon d'injecter RoActemra pour les patients qui ne peuvent pas se l'injecter eux-mêmes, comme les enfants.

Si vous avez des questions sur la façon de vous administrer vous-même, ou à l'enfant dont vous avez la charge, le médicament, parlez-en à votre médecin. Vous trouverez les informations détaillées à la rubrique « Instructions pour l'administration » à la fin de cette notice.

Si vous avez reçu plus de RoActemra que vous n'auriez dû

Dans la mesure où RoActemra est administré à l'aide d'une seringue préremplie, il est peu probable que vous receviez une dose excessive. Cependant, si vous êtes préoccupé à ce sujet, interrogez votre médecin, pharmacien ou infirmier/ère.

Si un adulte atteint de PR ou ACG ou si un enfant ou adolescent atteint d'AJIs manque ou oublie une dose dans le traitement

Il est très important d'utiliser RoActemra conformément à la prescription de votre médecin. N'oubliez pas la date programmée de votre prochaine injection.

- Si vous avez oublié votre injection hebdomadaire dans les 7 jours suivant la date initialement programmée, attendez la prochaine date programmée pour injecter la dose suivante.
- En cas d'injection toutes les 2 semaines, si vous avez oublié une injection dans les 7 jours suivant la date initialement programmée, injectez une dose dès que vous vous en rendez compte, puis poursuivez les injections suivantes aux dates préalablement programmées.
- Si vous avez oublié une injection depuis plus de 7 jours, ou si vous n'êtes pas certain de la date d'injection de RoActemra, contactez votre médecin ou votre pharmacien.

Si un enfant ou un adolescent atteint d'AJIp manque ou oublie une dose

Il est très important d'utiliser RoActemra conformément à la prescription du médecin. N'oubliez pas la date programmée de la prochaine injection.

- Si l'injection a été oubliée dans les 7 jours suivant la date initialement programmée, injectez une dose dès que vous vous en rendez compte, puis poursuivez les injections suivantes aux dates préalablement programmées.
- Si l'injection a été oubliée depuis plus de 7 jours, ou si vous n'êtes pas certain de la date d'injection de RoActemra, contactez votre médecin ou votre pharmacien.

Si vous arrêtez d'utiliser RoActemra

Vous ne devez pas interrompre votre traitement par RoActemra sans en avoir préalablement discuté avec votre médecin.

Si vous avez d'autres questions sur l'utilisation de ce médicament, demandez plus d'informations à votre médecin, votre pharmacien ou votre infirmier/ère.

4. Quels sont les effets indésirables éventuels ?

Comme tous les médicaments, RoActemra peut provoquer des effets indésirables, mais ils ne surviennent pas systématiquement chez tout le monde. Des effets indésirables pourraient survenir dans les 3 mois ou plus suivant la dernière administration de RoActemra.

Effets indésirables graves éventuels : prévenez immédiatement un médecin.

Ces effets sont fréquents : ils peuvent toucher jusqu'à 1 patient sur 10

Réactions allergiques pendant ou après l'injection :

- difficultés respiratoires, oppression de la poitrine ou étourdissement
- éruption cutanée, démangeaison, urticaires, gonflements des lèvres, de la langue ou du visage

Si vous remarquez l'un de ces effets indésirables, informez votre médecin **immédiatement**.

Signes d'infections graves:

- fièvre et frissons
- vésicules dans la bouche ou sur la peau
- douleur de l'estomac.

Signes et symptômes de toxicité hépatique :

Ces effets peuvent toucher jusqu'à 1 patient sur 1 000

- fatigue
- douleur abdominale
- jaunisse (coloration jaune de la peau ou des yeux)

Si vous remarquez l'un de ces effets indésirables, informez votre médecin **le plus rapidement possible**.

Effets indésirables très fréquents :

Ces effets peuvent toucher plus de 1 patient sur 10

- infections des voies respiratoires supérieures, dont les symptômes habituels sont les suivants : une toux, une obstruction nasale, un écoulement nasal, une angine et des maux de tête
- augmentation des taux de lipides (cholestérol) dans le sang
- réactions au site d'injection

Effets indésirables fréquents :

Ces effets peuvent toucher jusqu'à 1 patient sur 10

- infection pulmonaire (pneumonie)
- zona
- bouton de fièvre (herpès labial), vésicules
- infection cutanée (cellulite) parfois accompagnée de fièvre et de frissons
- éruption cutanée et démangeaisons, urticaire
- réactions allergiques (hypersensibilité)
- infection oculaire (conjonctivite)
- maux de tête, sensations vertigineuses, augmentation de la pression artérielle
- plaies buccales, douleur de l'estomac
- rétention d'eau (œdème) au niveau des jambes, prise de poids
- toux, difficultés respiratoires
- diminution du nombre de globules blancs observée dans les analyses sanguines (neutropénie, leucopénie)
- anomalies des tests de la fonction hépatique (augmentation des transaminases)
- augmentation de la bilirubine observée dans les analyses sanguines
- diminution du fibrinogène observée dans les analyses sanguines (une protéine impliquée dans la coagulation du sang)

Effets indésirables peu fréquents :

Ces effets peuvent toucher jusqu'à 1 patient sur 100

- diverticulite (fièvre, nausées, diarrhée, constipation, douleur de l'estomac)
- zones rouges et gonflées dans la bouche
- augmentation des lipides (triglycérides) dans le sang
- ulcère gastrique
- calculs rénaux
- hypothyroïdie

Effets indésirables rares :

Ces effets peuvent toucher jusqu'à 1 patient sur 1 000

- syndrome de Stevens-Johnson (éruption cutanée, qui peut conduire à l'apparition de cloques/bulles sévères et au décollement de la peau)
- réactions allergiques d'issue fatale (réaction anaphylactique)
- inflammation du foie (hépatite), jaunisse

Effets indésirables très rares :

Ces effets peuvent toucher jusqu'à 1 patient sur 10 000

- diminution à la fois du nombre de globules blancs, de globules rouges et de plaquettes dans les analyses sanguines
- insuffisance hépatique

Effets secondaires chez les enfants et les adolescents atteints d'AJIs ou d'AJIp

Les effets secondaires chez les enfants et les adolescents atteints d'AJIs ou d'AJIp sont généralement similaires à ceux observés chez les adultes. Certains effets indésirables sont plus fréquents chez les enfants et les adolescents: inflammation du nez et de la gorge, maux de tête, sensation de malaise (nausée) et diminution du nombre de globules blancs.

Si vous ressentez un quelconque effet indésirable, parlez-en à votre médecin, votre pharmacien ou à votre infirmier/ère.

Déclaration des effets secondaires

Si vous ressentez un quelconque effet indésirable, parlez-en à votre médecin, votre pharmacien ou à votre infirmier/ère. Ceci s'applique aussi à tout effet indésirable qui ne serait pas mentionné dans cette notice. Vous pouvez également déclarer les effets indésirables directement via [le système national de déclaration décrit en Annexe V](#). En signalant les effets indésirables, vous contribuez à fournir davantage d'informations sur la sécurité du médicament.

5. Comment conserver RoActemra

Tenir ce médicament hors de la vue et de la portée des enfants.

N'utilisez pas ce médicament après la date de péremption indiquée sur l'étiquette et l'emballage de la seringue préremplie (EXP). La date de péremption fait référence au dernier jour de ce mois.

Conserver les seringues préremplies au réfrigérateur (entre 2°C et 8°C). Ne pas congeler. Une fois sortie du réfrigérateur, la seringue préremplie peut être conservée jusqu'à 2 semaines à une température ne dépassant pas 30°C.

Conserver les seringues préremplies dans leur emballage à l'abri de la lumière et de l'humidité.

N'utilisez pas ce médicament si vous remarquez que le médicament est trouble ou contient des particules, si le médicament présente une couleur autre qu'incolore à jaune pâle ou si toute autre partie de la seringue préremplie semble endommagée.

La seringue préremplie ne doit pas être secouée. Après avoir enlevé le capuchon, l'injection doit être débutée dans les 5 minutes pour éviter que le médicament ne se dessèche et ne bloque l'aiguille. Si la seringue préremplie n'est pas utilisée dans les 5 minutes suivant le retrait du capuchon, vous devez la jeter dans un conteneur pour objets pointus et tranchants et utiliser une nouvelle seringue préremplie.

Si après l'insertion de l'aiguille, vous ne pouvez pas abaisser le piston, vous devez jeter la seringue préremplie dans un conteneur pour objets pointus et tranchants et utiliser une nouvelle seringue préremplie.

6. Contenu de l'emballage et autres informations

Que contient RoActemra

- La substance active est le tocilizumab.
Chaque seringue préremplie contient 162 mg de tocilizumab (180 mg/mL) dans 0,9 mL
- Les autres excipients sont : L-Histidine, chlorhydrate de L-Histidine monohydraté, L-Arginine/chlorhydrate de L-Arginine, L-Méthionine, Polysorbate 80 et eau pour préparations injectables.

Qu'est-ce que RoActemra et contenu de l'emballage extérieur

RoActemra est une solution injectable.

La solution est incolore à jaune pâle.

RoActemra se présente sous la forme de 0,9 mL de solution injectable en seringue préremplie contenant 162 mg de tocilizumab.

Chaque boîte contient 4 seringues préremplies, et le conditionnement multiple contient 12 (3 boîtes de 4) seringues préremplies. Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

Titulaire de l'Autorisation de mise sur le marché

Roche Registration GmbH
Emil-Barell-Strasse 1
79639 Grenzach-Wyhlen
Allemagne

Fabricant

Roche Pharma AG
Emil-Barell-Str. 1
D-79639 Grenzach-Wyhlen
Allemagne

Pour toute information complémentaire concernant ce médicament, veuillez prendre contact avec le représentant local du titulaire de l'autorisation de mise sur le marché :

België/Belgique/Belgien

N.V. Roche S.A.
Tél/Tel: +32 (0) 2 525 82 11

Luxembourg/Luxemburg

(Voir/siehe Belgique/Belgien)

България

Рош България ЕООД
Тел: +359 2 818 44 44

Magyarország

Roche (Magyarország) Kft.
Tel: +36 - 1 279 4500

Česká republika

Roche s. r. o.
Tel: +420 - 2 20382111

Malta

(See Ireland)

Danmark

Roche Pharmaceuticals A/S
Tlf: +45 - 36 39 99 99

Nederland

Roche Nederland B.V.
Tel: +31 (0) 348 438050

Deutschland

Roche Pharma AG
Tel: +49 (0) 7624 140
oder
Chugai Pharma Europe Ltd.
Zweigniederlassung Deutschland
Tel: +49 (0) 69 663000 0

Eesti

Roche Eesti OÜ
Tel: + 372 - 6 177 380

Ελλάδα

Roche (Hellas) A.E.
Τηλ: +30 210 61 66 100

España

Roche Farma S.A.
Tel: +34 - 91 324 81 00

France

Roche
Tél: +33 (0) 1 47 61 40 00
ou
Chugai Pharma France
Tél: +33 (0) 1 56 37 05 20

Hrvatska

Roche d.o.o
Tel: +385 1 47 22 333

Ireland

Roche Products (Ireland) Ltd.
Tel: +353 (0) 1 469 0700

Ísland

Roche Pharmaceuticals A/S
c/o Icepharma hf
Sími: +354 540 8000

Italia

Roche S.p.A.
Tel: +39 - 039 2471

Κύπρος

Γ.Α.Σταμάτης & Σια Λτδ.
Τηλ: +357 - 22 76 62 76

Latvija

Roche Latvija SIA
Tel: +371 - 6 7039831

Norge

Roche Norge AS
Tlf: +47 - 22 78 90 00

Österreich

Roche Austria GmbH
Tel: +43 (0) 1 27739

Polska

Roche Polska Sp.z o.o.
Tel: +48 - 22 345 18 88

Portugal

Roche Farmacêutica Química, Lda
Tel: +351 - 21 425 70 00

România

Roche România S.R.L.
Tel: +40 21 206 47 01

Slovenija

Roche farmacevtska družba d.o.o.
Tel: +386 - 1 360 26 00

Slovenská republika

Roche Slovensko, s.r.o.
Tel: +421 - 2 52638201

Suomi/Finland

Roche Oy
Puh/Tel: +358 (0) 10 554 500

Sverige

Roche AB
Tel: +46 (0) 8 726 1200

United Kingdom (Northern Ireland)

Roche Products (Ireland) Ltd.
Tel: +44 (0) 1707 366000
or
Chugai Pharma UK Ltd
Tel: +44 (0) 208 987 5600

Lietuva

UAB "Roche Lietuva"

Tel: +370 5 2546799

La dernière date à laquelle cette notice a été révisée est**Autres sources d'informations**

Des informations détaillées sur ce médicament sont disponibles sur le site internet de l'Agence européenne des médicaments <http://www.ema.europa.eu/>.

Quelles sont les informations à connaître avant d'utiliser la seringue préremplie RoActemra en toute sécurité ?

Il est important de lire, comprendre et appliquer les instructions qui suivent afin que vous-même ou un professionnel de santé puissiez utiliser correctement la seringue RoActemra. Ces instructions ne remplacent pas la formation faite par un professionnel de santé.

Un professionnel de santé doit vous montrer comment préparer et vous injecter correctement le médicament avant que vous n'utilisiez la seringue RoActemra pour la première fois. Si vous avez des questions, demandez l'aide d'un professionnel de santé. N'essayez pas de faire vous-même une injection si vous n'êtes pas sûr d'avoir compris comment utiliser la seringue RoActemra.

Veillez également lire la notice qui comporte les informations les plus importantes que vous devez connaître concernant le médicament. Il est important que vous restiez pris en charge par un professionnel de santé pendant votre traitement par RoActemra.

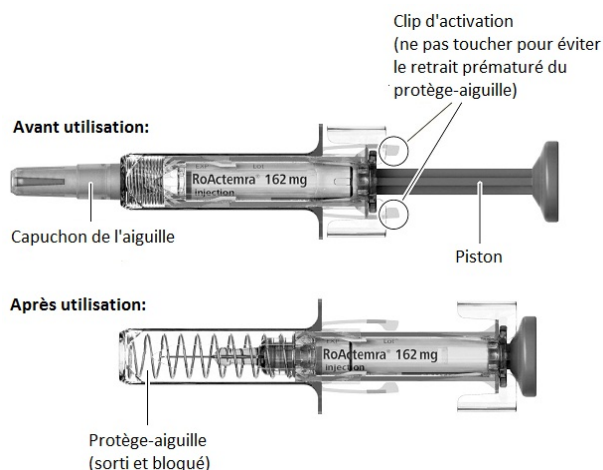
Informations importantes :

- Ne pas utiliser la seringue si elle semble être endommagée
- Ne pas utiliser si la solution est trouble, a un aspect floconneux, est décolorée ou contient des particules.
- Ne pas essayer de démonter la seringue
- Ne pas enlever le capuchon de l'aiguille avant d'être prêt pour l'injection
- Ne pas utiliser à travers un vêtement couvrant la peau
- Ne pas essayer de réutiliser la seringue
- Ne pas toucher les clips d'activation de la seringue car cela pourrait endommager la seringue

Conservation

Tenir la seringue RoActemra hors de la vue et de la portée des enfants. Conserver toujours la seringue au réfrigérateur entre 2 °C et 8 °C. Une fois sortie du réfrigérateur, la seringue préremplie peut être conservée jusqu'à 2 semaines à une température ne dépassant pas 30°C. La seringue préremplie doit toujours être conservée dans son emballage. Ne pas congeler la seringue et la tenir à l'abri de la lumière. Conserver les seringues à l'abri de l'humidité.

Composants de la seringue préremplie



Ce dont vous aurez besoin pour réaliser votre injection :

Dispositif fourni:

- Seringue préremplie

Matériel non fourni:

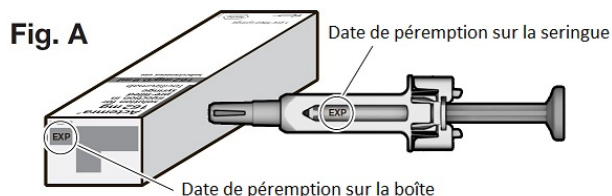
- Un tampon alcoolisé
- Du coton ou une compresse stérile
- Un conteneur pour objets pointus et tranchants pour jeter en toute sécurité le capuchon de l'aiguille et la seringue utilisée

Un endroit pour préparer votre matériel d'injection:

- Choisir une surface plane bien éclairée, propre, une table par exemple

Etape 1. Inspecter visuellement la seringue

- Sortez la boîte contenant la seringue du réfrigérateur et ouvrez la boîte. Ne touchez pas les clips d'activation sur la seringue car cela pourrait endommager la seringue.
- Enlevez la seringue de la boîte et vérifiez visuellement la seringue, ainsi que la solution dans la seringue. Cela est important pour s'assurer que la seringue et le médicament peuvent être utilisés en toute sécurité.
- Vérifiez la date imprimée sur la boîte et la seringue (Voir Fig. A) pour vous assurer que la date de péremption n'est pas dépassée. N'utilisez pas la seringue si la date de péremption est dépassée. Cela est important pour s'assurer que la seringue et le médicament peuvent être utilisés en toute sécurité.



Jetez la seringue et ne l'utilisez pas si :

- la solution est trouble
- la solution contient des particules
- la solution n'est pas incolore ou jaune pâle
- une partie de la seringue semble être endommagée

Etape 2. Laisser la seringue revenir à température ambiante

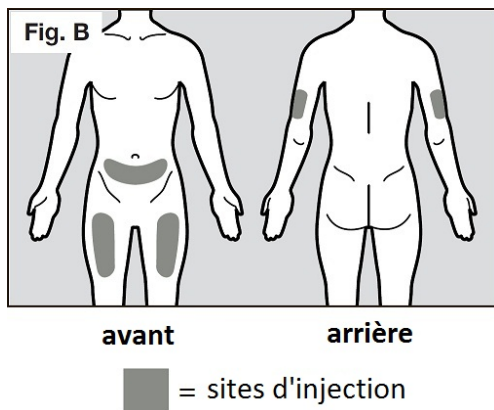
- Conservez le capuchon de l'aiguille sur la seringue jusqu'à l'étape 5. Le retrait précoce du capuchon de l'aiguille peut entraîner un dessèchement du médicament et l'obstruction de l'aiguille.
- Posez la seringue sur une surface plane propre et laissez la seringue revenir à température ambiante (18°C – 28°C) pendant environ 25-30 minutes. Si vous ne laissez pas la seringue revenir à température ambiante, l'injection pourrait être désagréable et le piston pourrait être difficile à enfoncer.
- Ne pas réchauffer la seringue d'une autre manière.

Etape 3. Laver vos mains

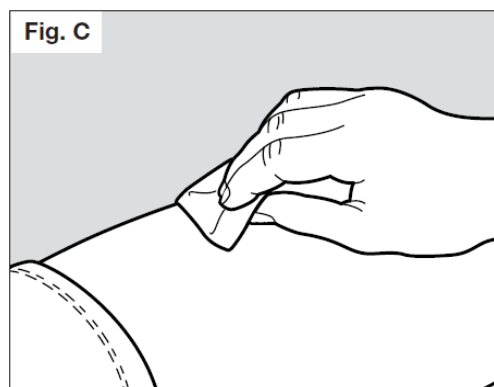
- Lavez vos mains avec du savon et de l'eau avant l'injection.

Etape 4. Choisir et préparer un site d'injection

- Les sites d'injection recommandés sont l'avant et le milieu des cuisses et la partie inférieure de l'abdomen, au-dessous du nombril, à l'exception de la zone de 5 cm qui entoure directement le nombril. (Voir Fig. B)
- Si un professionnel de santé réalise l'injection, la face externe des bras peut également être utilisée. (Voir Fig. B)



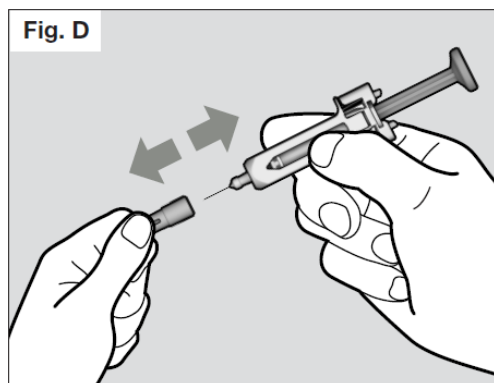
- Vous devez utiliser un endroit différent à chaque injection, à 3 cm au moins de la zone que vous avez utilisée pour l'injection précédente.
- Evitez les endroits qui pourraient être irrités par une ceinture. N'injectez pas le médicament dans un grain de beauté, une cicatrice, un bleu ou dans une région où la peau est sensible, rouge, dure ou abîmée.
- Nettoyez le site d'injection choisi en utilisant le tampon alcoolisé (Voir Fig. C) afin de réduire le risque d'infection.



- Laissez sécher la peau pendant environ 10 secondes.
- Ne touchez pas le site nettoyé avant l'injection. N'éventez ou ne soufflez pas sur la zone nettoyée.

Etape 5. Enlever le capuchon de l'aiguille

- Ne tenez pas la seringue par le piston pour enlever le protège-aiguille.
- Tenez fermement le corps de la seringue d'une main et enlevez le capuchon de l'aiguille avec l'autre main. (Voir Fig. D) Si vous n'arrivez pas à enlever le capuchon de l'aiguille, vous devez demander l'aide d'un soignant ou contacter votre professionnel de santé.



- Ne touchez pas l'aiguille et évitez tout contact avec une surface.
- Il se peut qu'une goutte de liquide soit présente à l'extrémité de l'aiguille. Cela est normal.

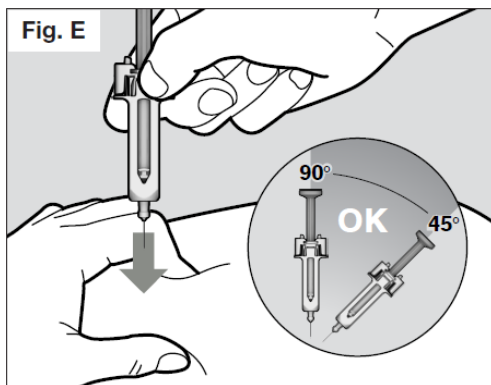
- Jetez le capuchon de l'aiguille dans le conteneur pour objets pointus et tranchants.

NOTE : Une fois le capuchon de l'aiguille enlevé, la seringue doit être utilisée immédiatement.

- Si elle n'est pas utilisée dans les 5 minutes suivant le retrait du capuchon, la seringue doit être jetée dans un conteneur pour objets pointus et tranchants et une nouvelle seringue doit être utilisée. Si le capuchon de l'aiguille est retiré depuis plus de 5 minutes, l'injection pourra être plus difficile à réaliser car le médicament peut se dessécher et boucher l'aiguille.
- Ne jamais remettre le capuchon de l'aiguille après l'avoir enlevé.

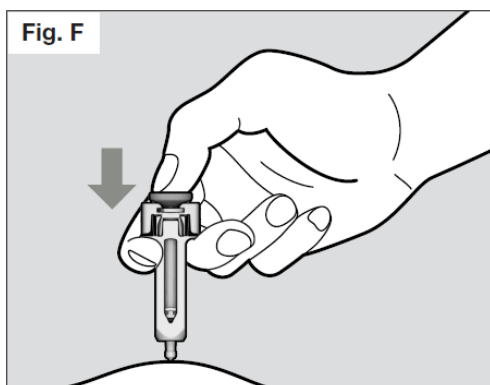
Étape 6. Injecter

- Tenez la seringue confortablement dans la main.
- Pour vous assurer que l'aiguille peut être insérée correctement sous la peau, pincez un pli de peau au niveau du site d'injection propre avec votre main libre. Il est important de pincer la peau pour vous assurer que vous injectez bien le médicament sous la peau (dans le tissu graisseux) mais pas plus en profondeur (dans le muscle). L'injection dans le muscle pourrait être désagréable.
- Ne tirez pas et ne poussez pas le piston pendant l'insertion de l'aiguille dans la peau.
- Insérez toute la longueur de l'aiguille dans la peau pincée avec un angle compris entre 45° et 90° avec un geste rapide et ferme. (Voir Fig. E).

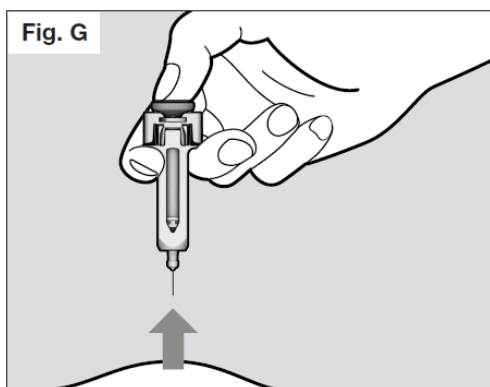


Il est important de choisir le bon angle pour s'assurer que le médicament est délivré sous la peau (dans le tissu graisseux), sinon l'injection pourrait être douloureuse et le médicament pourrait ne pas agir.

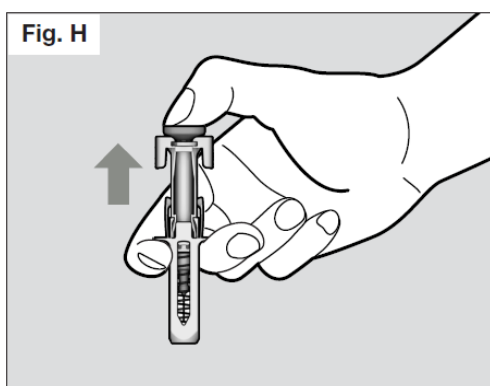
- Puis maintenez la seringue en position et relâchez la peau.
- Injectez lentement la totalité du médicament en enfonçant délicatement et complètement le piston. (Voir Fig. F). Vous devez enfoncer complètement le piston pour vous assurer que vous vous administrez la totalité de la dose du médicament et que les clips d'activation sont complètement repoussés sur le côté. Si le piston n'est pas complètement enfoncé, le protège-aiguille pourrait ne pas recouvrir l'aiguille lors de son retrait. Si l'aiguille n'est pas recouverte, procédez avec précaution et déposez la seringue dans le conteneur pour objets pointus et tranchants afin d'éviter de vous blesser avec l'aiguille.



- Une fois que le piston est poussé jusqu'au bout, maintenez-le enfoncé pour vous assurer que la totalité du médicament est injectée avant de retirer l'aiguille de la peau.
- Maintenez le piston enfoncé pendant que vous retirez l'aiguille de la peau avec le même angle que pour l'insertion. (Voir Fig. G)
- Si après l'insertion de l'aiguille, vous ne pouvez pas abaisser le piston, vous devez jeter la seringue préremplie dans un conteneur pour objets pointus et tranchants et utiliser une nouvelle seringue préremplie (recommencez à partir de l'étape 2). Si vous rencontrez toujours des difficultés, vous devez consulter votre professionnel de santé.



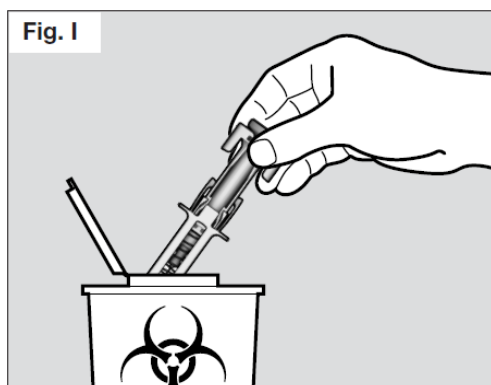
- Une fois l'aiguille complètement retirée de la peau, vous pouvez relâcher le piston et laisser le protège-aiguille recouvrir l'aiguille pour la protéger. (Voir Fig. H)



- Si vous voyez des gouttes de sang au niveau du site d'injection, vous pouvez appuyer avec du coton ou une compresse stérile sur le site d'injection pendant environ 10 secondes.
- Ne frottez pas le site d'injection.

Etape 7. Jeter la seringue

- N'essayez pas de remettre le capuchon sur la seringue.
- Jetez les seringues utilisées dans un conteneur pour objets pointus et tranchants. Demandez à votre professionnel de santé ou à votre pharmacien où vous pouvez vous procurer un “conteneur pour objets pointus et tranchants” ou bien quels autres types de récipient vous pouvez utiliser en toute sécurité pour jeter vos seringues utilisées, si vous n'avez pas de conteneur pour objets pointus et tranchants. (Voir Fig. I)



Consultez votre professionnel de santé pour savoir comment éliminer de manière appropriée les seringues utilisées afin de vous conformer à la réglementation en vigueur concernant ce type de déchets.

Ne jetez pas les seringues utilisées ou le conteneur pour objets pointus et tranchants avec les ordures ménagères et ne les recyclez pas.

- Éliminez le conteneur pour objets pointus et tranchants rempli conformément aux instructions de votre professionnel de santé ou de votre pharmacien.
- Conservez le conteneur pour objets pointus et tranchants hors de la vue et de la portée des enfants.

Conseils aux patients concernant les réactions d'hypersensibilité (également connues sous le nom d'anaphylaxie si ces réactions sont graves)

Si vous développez des symptômes comme, par exemple, une éruption cutanée, des démangeaisons, des frissons, un gonflement du visage, des lèvres, de la langue ou de la gorge, des douleurs dans la poitrine, une respiration sifflante, des difficultés à respirer ou à avaler ou si vous avez des étourdissements ou que vous sentez que vous allez vous évanouir alors que vous n'êtes pas à la clinique pendant ou après une injection de RoACTEMRA, vous devez consulter un médecin en urgence.

Conseils aux patients concernant l'identification précoce des signes d'infection grave afin d'en limiter le risque

Soyez vigilant face aux premiers signes d'infection, par exemple :

- douleurs, fièvre, frissons
- toux, gêne/sensation d'oppression dans la poitrine, essoufflement
- rougeur, sensation de chaleur, gonflement inhabituel de la peau ou des articulations
- douleur/sensibilité dans l'abdomen et/ou modification du transit intestinal

Contactez votre médecin et consultez un professionnel de santé sans attendre si vous pensez que vous êtes en train de développer une infection.

Si vous avez des inquiétudes ou des questions concernant votre seringue, contactez votre professionnel de santé ou votre pharmacien.

Notice : Information de l'utilisateur

RoActemra 162 mg solution injectable en stylo prérempli (ACTPen®) tocilizumab

Veillez lire attentivement cette notice avant que ce médicament ne vous soit administré car elle contient des informations importantes pour vous.

- Gardez cette notice, vous pourriez avoir besoin de la relire.
- Si vous avez d'autres questions, interrogez votre médecin, votre pharmacien ou votre infirmier/ère.
- Ce médicament vous a été personnellement prescrit. Ne le donnez pas à d'autres personnes. Il pourrait leur être nocif, même si les signes de leur maladie sont identiques aux vôtres.
- Si vous ressentez un quelconque effet indésirable, parlez-en à votre médecin, votre pharmacien ou votre infirmier/ère. Ceci s'applique aussi à tout effet indésirable qui ne serait pas mentionné dans cette notice. Voir rubrique 4.

En plus de cette notice, vous recevrez une **Carte de Surveillance du Patient**, qui contient des informations importantes de sécurité d'emploi que vous devez connaître avant de recevoir RoActemra et pendant votre traitement par RoActemra.

Que contient cette notice ?

1. Qu'est-ce que RoActemra et dans quel cas est-il utilisé
2. Quelles sont les informations à connaître avant l'administration de RoActemra
3. Comment utiliser RoActemra
4. Quels sont les effets indésirables éventuels
5. Comment conserver RoActemra
6. Contenu de l'emballage et autres informations

1. Qu'est-ce que RoActemra et dans quel cas est-il utilisé ?

RoActemra contient une substance active, le tocilizumab qui est une protéine (anticorps monoclonal) produite par des cellules spécifiques du système immunitaire, qui bloque l'action d'une protéine spécifique (cytokine) dénommée interleukine- 6. L'interleukine- 6 est impliquée dans le processus inflammatoire de l'organisme, et son blocage permet de réduire l'inflammation. RoActemra est utilisé pour traiter :

- **les adultes présentant une polyarthrite rhumatoïde (PR) active, modérée à sévère**, une maladie auto-immune, lorsque la réponse à des traitements antérieurs a été insuffisante.
- **les adultes présentant une polyarthrite rhumatoïde (PR) active, sévère et évolutive** qui n'ont pas reçu de traitement antérieur par méthotrexate.

RoActemra contribue à réduire les symptômes de la PR tels que la douleur et le gonflement de vos articulations et peut également améliorer votre capacité à effectuer vos activités quotidiennes. Il a été montré que RoActemra ralentit les dommages articulaires des cartilages et des os causés par la maladie et améliore votre capacité à effectuer vos activités quotidiennes.

RoActemra est généralement utilisé en association à un autre médicament de la PR appelé méthotrexate. Cependant, RoActemra peut être utilisé seul, si votre médecin considère qu'un traitement par méthotrexate n'est pas approprié.

- **les adultes présentant une maladie des artères appelée artérite à cellules géantes (ACG)**, causée par une inflammation des plus grosses artères du corps humain, principalement celles qui irriguent la tête et la nuque. Les symptômes incluent des maux de tête, de la fatigue et une douleur à la mâchoire. Les conséquences peuvent comprendre des accidents vasculaires cérébraux et une cécité.

RoActemra peut réduire la douleur et le gonflement des artères et des veines au niveau de la tête, la nuque et les bras.

L'ACG est souvent traitée par des médicaments appelés corticoïdes. Ils sont généralement efficaces, mais ils peuvent avoir des effets indésirables s'ils sont utilisés à forte dose pendant longtemps. Réduire la dose de corticoïdes peut aussi entraîner une poussée de l'ACG. Ajouter RoActemra au traitement peut permettre de réduire la durée d'utilisation des corticoïdes, tout en continuant à contrôler l'ACG.

- **les enfants et adolescents, âgés de 12 ans et plus présentant une arthrite juvénile idiopathique systémique (AJIs) active**, une maladie inflammatoire provoquant des douleurs et un gonflement dans une ou plusieurs articulations ainsi que de la fièvre et une éruption cutanée.

RoActemra est utilisé pour améliorer les symptômes d'AJIs et peut être administré en association avec le méthotrexate ou seul.

- **les enfants et adolescents, âgés de 12 ans et plus présentant une arthrite juvénile idiopathique polyarticulaire (AJIp) active**, une maladie inflammatoire provoquant des douleurs et un gonflement dans une ou plusieurs articulations.

RoActemra est utilisé pour améliorer les symptômes de l'AJIp et peut être administré en association avec le méthotrexate ou seul.

2. Quelles sont les informations à connaître avant l'administration de RoActemra ?

N'utilisez pas RoActemra

- si vous ou votre enfant êtes allergique au tocilizumab ou à l'un des autres composants contenus dans ce médicament (mentionnés dans la rubrique 6).
- si vous ou votre enfant avez une infection sévère ou active.

Si vous êtes concerné par l'une de ces situations, parlez-en au médecin. N'utilisez pas RoActemra.

Avertissements et précautions

Adressez-vous à votre médecin, pharmacien ou infirmier/ère avant d'utiliser RoActemra.

- Si vous présentez des **réactions allergiques**, telles qu'une oppression de la poitrine, une respiration sifflante, des sensations vertigineuses ou des étourdissements importants, un gonflement des lèvres, de la langue, du visage ou des démangeaisons cutanées, urticaire ou une éruption cutanée pendant ou après l'injection, **informez immédiatement votre médecin.**
- Si vous avez présenté des symptômes de réaction allergique après l'administration de RoActemra, vous devez en informer votre médecin et obtenir son accord avant de vous administrer la dose suivante.

- Si vous présentez **une infection** quelle qu'elle soit, de courte ou de longue durée, ou si vous contractez souvent des infections. **Informez immédiatement votre médecin** si vous ne vous sentez pas bien. RoActemra peut réduire la capacité de votre organisme à lutter contre les infections, et peut aggraver une infection existante ou augmenter vos risques de contracter une nouvelle infection.
- Si vous avez eu une **tuberculose**, informez votre médecin. Avant de commencer le traitement par RoActemra, votre médecin vérifiera si vous présentez les signes et les symptômes de la tuberculose. Si des symptômes de tuberculose (toux persistante, perte de poids, manque d'énergie, fièvre peu élevée) ou de toute autre infection apparaissent durant ou après le traitement, prévenez votre médecin immédiatement.
- Si vous avez eu une **diverticulite** ou des **ulcères intestinaux**, informez votre médecin. Les symptômes peuvent se manifester par une douleur abdominale et des troubles inexplicables du transit intestinal accompagnés de fièvre.
- Si vous avez une **maladie du foie**, informez votre médecin. Avant d'utiliser RoActemra, votre médecin pourra vous prescrire une analyse de sang afin de mesurer votre fonction hépatique.
- **Si le patient a récemment été vacciné**, ou prévoit de se faire vacciner, il doit en informer son médecin. Tous les patients doivent être à jour de leurs vaccinations avant de débiter un traitement par RoActemra. Certains types de vaccins ne doivent pas être utilisés lors d'un traitement par RoActemra.
- Si vous avez un **cancer**, informez votre médecin. Votre médecin décidera si vous pouvez être traité par RoActemra.
- Si vous avez **des facteurs de risque cardiovasculaire**, tels qu'une pression artérielle élevée, un taux de cholestérol élevé, informez votre médecin. Ces facteurs nécessiteront d'être surveillés pendant le traitement par RoActemra.
- Si vous avez des **problèmes** modérés ou sévères **de fonctionnement du rein**, votre médecin contrôlera votre fonction rénale.
- Si vous avez des **maux de tête persistants**.

Votre médecin effectuera des analyses de sang avant que vous ne receviez RoActemra, afin de déterminer si votre nombre de globules blancs et de plaquettes est faible ou si vos enzymes hépatiques sont élevées.

Enfants et adolescents

L'utilisation du stylo prérempli RoActemra (ACTPen®) n'est pas recommandée chez les enfants âgés de moins de 12 ans.

RoActemra ne doit pas être donné aux enfants présentant une AJI pesant moins de 10 kg.

Si l'enfant a des antécédents de **syndrome d'activation macrophagique** (activation et prolifération incontrôlée de cellules sanguines spécifiques), informez votre médecin. Votre médecin décidera s'il peut être traité par RoActemra.

Autres médicaments et RoActemra

Informez votre médecin si vous prenez ou avez pris récemment tout autre médicament. RoActemra peut affecter la manière dont agissent certains médicaments, et la posologie de ces médicaments peut nécessiter d'être ajustée. En cas d'utilisation de médicaments contenant les substances actives suivantes, **vous devez en informer votre médecin** :

- méthylprednisolone, dexaméthasone, utilisées pour diminuer l'inflammation
- simvastatine ou atorvastatine, utilisée pour réduire le taux de cholestérol

- inhibiteurs des canaux calciques (par exemple amlodipine) utilisés dans le traitement de l'hypertension artérielle
- théophylline, utilisée dans le traitement de l'asthme
- warfarine ou phenprocoumone, utilisées pour fluidifier le sang
- phénytoïne, utilisée pour traiter les convulsions
- ciclosporine, utilisée pour supprimer le système immunitaire lors de transplantations d'organes
- benzodiazépines (par exemple témazépam), utilisées pour soulager l'anxiété

L'utilisation de RoActemra en association à d'autres médicaments biologiques pour traiter la PR, l'AJIs, l'AJIp ou l'ACG n'est pas recommandée en l'absence d'expérience clinique.

Grossesse, allaitement et fertilité

RoActemra ne doit pas être utilisé pendant la grossesse sauf en cas de nécessité absolue. Parlez avec votre médecin si vous êtes enceinte, si vous pensez être enceinte, ou si vous avez l'intention d'être enceinte.

Les femmes en âge d'avoir des enfants doivent utiliser une contraception efficace pendant le traitement et au cours des 3 mois suivant son arrêt.

Arrêtez d'allaiter avant de recevoir RoActemra et parlez-en avec votre médecin. Respectez un délai d'au moins 3 mois entre votre dernier traitement et le début de l'allaitement. On ignore si RoActemra passe dans le lait maternel.

Conduite de véhicules et utilisation de machines

Ce médicament peut provoquer des étourdissements. Si vous avez des étourdissements, vous ne devez pas conduire de véhicules ni utiliser de machines.

3. Comment utiliser RoActemra ?

Veillez à toujours utiliser ce médicament en suivant exactement les instructions de votre médecin, pharmacien ou infirmier/ère. Vérifiez auprès de votre médecin, votre pharmacien ou votre infirmier/ère en cas de doute.

Le traitement sera prescrit et instauré par des professionnels de santé expérimentés dans le diagnostic et le traitement de la PR, l'AJIs, l'AJIp ou de l'ACG.

La posologie recommandée

La posologie pour tous les adultes atteints de PR ou d'ACG est de 162 mg (le contenu d'un stylo prérempli), administrée une fois par semaine.

Adolescents atteints d'AJIs (âgés de 12 ans et plus)

La posologie usuelle de RoActemra dépend du poids du patient.

- si le patient pèse **moins de 30 kg** : la posologie est de 162 mg (le contenu d'un stylo prérempli), une fois toutes les 2 semaines
- si le patient pèse **30 kg ou plus** : la posologie est de 162 mg (le contenu d'un stylo prérempli), une fois toutes les semaines.

Le stylo prérempli ne doit pas être utilisé chez les enfants de moins de 12 ans.

Adolescents atteints d'AJIp (âgés de 12 ans et plus)

La posologie usuelle de RoActemra dépend du poids du patient.

- si le patient pèse **moins de 30 kg** : la posologie est de 162 mg (le contenu d'un stylo prérempli), **une fois toutes les 3 semaines**
- si le patient pèse **30 kg ou plus** : la posologie est de 162 mg (le contenu d'un stylo prérempli), **une fois toutes les 2 semaines.**

Le stylo prérempli ne doit pas être utilisé chez les enfants de moins de 12 ans.

RoActemra est administré par injection sous la peau (voie sous-cutanée). A l'instauration, votre médecin ou infirmier/ère peut vous administrer RoActemra (ACTPen®). Cependant, votre médecin peut décider que vous vous l'administriez vous-même. Dans ce cas, vous recevrez une formation sur la technique d'auto-injection de RoActemra. Les parents et les aidants recevront une formation sur la façon d'injecter RoActemra pour les patients qui ne peuvent pas se l'injecter eux-mêmes.

Si vous avez des questions sur la façon de vous administrer vous-même ou à l'adolescent dont vous avez la charge, le médicament, parlez-en à votre médecin. Vous trouverez les informations détaillées à la rubrique « Instructions pour l'administration » à la fin de cette notice.

Si vous avez reçu plus de RoActemra que vous n'auriez dû

Dans la mesure où RoActemra est administré à l'aide d'un stylo prérempli, il est peu probable que vous receviez une dose excessive. Cependant, si vous êtes préoccupé à ce sujet, interrogez votre médecin, pharmacien ou infirmier/ère.

Si un adulte atteint de PR ou d'ACG ou un adolescent atteint d'AJIs manque ou oublie une dose

Il est très important de respecter la dose et la fréquence d'injection de RoActemra prescrites par votre médecin. N'oubliez pas la date programmée de votre prochaine injection.

- Si vous avez oublié votre injection hebdomadaire dans les 7 jours, attendez la prochaine date initialement programmée pour injecter la dose suivante.
- En cas d'injection toutes les 2 semaines, si vous avez oublié une injection dans les 7 jours, injectez une dose dès que vous vous en rendez compte, puis poursuivez les injections suivantes aux dates initialement programmées.
- Si vous avez oublié une injection depuis plus de 7 jours, ou si vous n'êtes pas certain de la date d'injection de RoActemra, contactez votre médecin ou votre pharmacien.

Si un adolescent atteint d'AJIp manque ou oublie une dose

Il est très important de respecter la dose et la fréquence d'injection de RoActemra prescrites par votre médecin. N'oubliez pas la date programmée de votre prochaine injection.

- Si l'injection a été oubliée dans les 7 jours suivant la date initialement programmée, injectez une dose dès que vous vous en rendez compte, puis poursuivez les injections suivantes aux dates préalablement programmées.
- Si l'injection a été oubliée depuis plus de 7 jours, ou si vous n'êtes pas certain de la date d'injection de RoActemra, contactez votre médecin ou votre pharmacien.

Si vous arrêtez d'utiliser RoActemra

Vous ne devez pas interrompre votre traitement par RoActemra sans en avoir préalablement discuté avec votre médecin.

Si vous avez d'autres questions sur l'utilisation de ce médicament, demandez plus d'informations à votre médecin, votre pharmacien ou votre infirmier/ère.

4. Quels sont les effets indésirables éventuels ?

Comme tous les médicaments, RoActemra peut provoquer des effets indésirables, mais ils ne surviennent pas systématiquement chez tout le monde. Des effets indésirables pourraient survenir dans les 3 mois ou plus suivant la dernière administration de RoActemra.

Effets indésirables graves éventuels : prévenez immédiatement un médecin.

Ces effets sont fréquents : ils peuvent toucher jusqu'à 1 patient sur 10

Réactions allergiques pendant ou après l'injection :

- difficultés respiratoires, oppression de la poitrine ou étourdissement
- éruption cutanée, démangeaison, urticaires, gonflements des lèvres, de la langue ou du visage

Si vous remarquez l'un de ces effets indésirables, informez votre médecin **immédiatement**.

Signes d'infections graves:

- fièvre et frissons
- vésicules dans la bouche ou sur la peau
- douleur de l'estomac

Signes et symptômes de toxicité hépatique :

Ces effets peuvent toucher jusqu'à 1 patient sur 1 000

- fatigue
- douleur abdominale
- jaunisse (coloration jaune de la peau ou des yeux)

Si vous remarquez l'un de ces effets indésirables, informez votre médecin **le plus rapidement possible**.

Effets indésirables très fréquents :

Ces effets peuvent toucher plus de 1 patient sur 10

- infections des voies respiratoires supérieures, dont les symptômes habituels sont les suivants : une toux, une obstruction nasale, un écoulement nasal, une angine et des maux de tête
- augmentation des taux de lipides (cholestérol) dans le sang.
- réactions au site d'injection

Effets indésirables fréquents :

Ces effets peuvent toucher jusqu'à 1 patient sur 10

- infection pulmonaire (pneumonie)
- zona
- bouton de fièvre (herpès labial), vésicules
- infection cutanée (cellulite) parfois accompagnée de fièvre et de frissons
- éruption cutanée et démangeaisons, urticaire
- réactions allergiques (hypersensibilité)
- infection oculaire (conjonctivite)
- maux de tête, sensations vertigineuses, augmentation de la pression artérielle
- plaies buccales, douleur de l'estomac
- rétention d'eau (œdème) au niveau des jambes, prise de poids
- toux, difficultés respiratoires
- diminution du nombre de globules blancs observée dans les analyses sanguines (neutropénie, leucopénie)
- anomalies des tests de la fonction hépatique (augmentation des transaminases)
- augmentation de la bilirubine observée dans les analyses sanguines.
- diminution du fibrinogène observée dans les analyses sanguines (une protéine impliquée dans la coagulation du sang)

Effets indésirables peu fréquents :

Ces effets peuvent toucher jusqu'à 1 patient sur 100

- diverticulite (fièvre, nausées, diarrhée, constipation, douleur de l'estomac)
- zones rouges et gonflées dans la bouche
- augmentation des lipides (triglycérides) dans le sang
- ulcère gastrique
- calculs rénaux
- hypothyroïdie

Effets indésirables rares :

Ces effets peuvent toucher jusqu'à 1 patient sur 1 000

- syndrome de Stevens-Johnson (éruption cutanée, qui peut conduire à l'apparition de cloques/bulles sévères et au décollement de la peau)
- réactions allergiques d'issue fatale (réaction anaphylactique)
- inflammation du foie (hépatite), jaunisse

Effets indésirables très rares :

Ces effets peuvent toucher jusqu'à 1 patient sur 10 000

- diminution à la fois du nombre de globules blancs, de globules rouges et de plaquettes dans les analyses sanguines
- insuffisance hépatique

Effets secondaires chez les enfants et les adolescents atteints d'AJIs ou d'AJIp

Les effets secondaires chez les enfants et les adolescents atteints d'AJIs ou d'AJIp sont généralement similaires à ceux observés chez les adultes. Certains effets indésirables sont plus fréquents chez les enfants et les adolescents: inflammation du nez et de la gorge, maux de tête, sensation de malaise (nausée) et diminution du nombre de globules blancs.

Déclaration des effets secondaires

Si vous ressentez un quelconque effet indésirable, parlez-en à votre médecin, votre pharmacien ou à votre infirmier/ère. Ceci s'applique aussi à tout effet indésirable qui ne serait pas mentionné dans cette notice. Vous pouvez également déclarer les effets indésirables directement via [le système national de déclaration décrit en Annexe V](#). En signalant les effets indésirables, vous contribuez à fournir davantage d'informations sur la sécurité du médicament.

5. Comment conserver RoActemra

Tenir ce médicament hors de la vue et de la portée des enfants.

N'utilisez pas ce médicament après la date de péremption indiquée sur l'étiquette et l'emballage du stylo prérempli (EXP). La date de péremption fait référence au dernier jour de ce mois.

Conserver les stylos préremplis au réfrigérateur (entre 2°C et 8°C). Ne pas congeler. Une fois sorti du réfrigérateur, le stylo prérempli peut être conservé jusqu'à 2 semaines à une température ne dépassant pas 30°C.

Conserver les stylos préremplis dans leur emballage à l'abri de la lumière et de l'humidité.

N'utilisez pas ce médicament si vous remarquez que le médicament est trouble ou contient des particules, si le médicament présente une couleur autre qu'incolore à jaune pâle ou si toute autre partie du stylo prérempli semble endommagée.

Le stylo prérempli ne doit pas être secoué. Après avoir enlevé le capuchon, l'injection doit être débutée dans les 3 minutes pour éviter que le médicament ne se dessèche et ne bloque l'aiguille. Si le stylo prérempli n'est pas utilisé dans les 3 minutes suivant le retrait du capuchon, vous devez le jeter dans un conteneur pour objets pointus et tranchants et utiliser un nouveau stylo prérempli.

Si, après avoir appuyé sur le bouton d'activation, l'indicateur violet ne bouge pas, vous devez jeter le stylo prérempli dans un conteneur pour objets pointus et tranchants. **N'essayez pas de réutiliser le stylo** prérempli. Ne répétez pas l'injection avec un autre stylo prérempli. Contactez votre professionnel de santé pour obtenir de l'aide.

6. Contenu de l'emballage et autres informations

Que contient RoActemra

- La substance active est le tocilizumab.
Chaque stylo prérempli contient 162 mg de tocilizumab dans 0,9 mL.
- Les autres excipients sont : L-Histidine, chlorhydrate de L-Histidine monohydraté, L-Arginine/chlorhydrate de L-Arginine, L-Méthionine, Polysorbate 80 et eau pour préparations injectables.

Qu'est-ce que RoActemra et contenu de l'emballage extérieur

RoActemra est une solution injectable. La solution est incolore à jaune pâle.

RoActemra se présente sous la forme de 0,9 mL de solution injectable en stylo prérempli contenant 162 mg de tocilizumab.

Chaque boîte contient 4 stylos préremplis, et le conditionnement multiple contient 12 (3 boîtes de 4) stylos préremplis. **Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.**

Titulaire de l'Autorisation de mise sur le marché

Roche Registration GmbH
Emil-Barell-Strasse 1
79639 Grenzach-Wyhlen
Allemagne

Fabricant

Roche Pharma AG
Emil-Barell-Str. 1
79639 Grenzach-Wyhlen
Allemagne

Pour toute information complémentaire concernant ce médicament, veuillez prendre contact avec le représentant local du titulaire de l'autorisation de mise sur le marché :

België/Belgique/Belgien

N.V. Roche S.A.
Tél/Tel: +32 (0) 2 525 82 11

Luxembourg/Luxemburg

(Voir/siehe Belgique/Belgien)

България

Рош България ЕООД
Тел: +359 2 818 44 44

Magyarország

Roche (Magyarország) Kft.
Tel: +36 - 1 279 4500

Česká republika

Roche s. r. o.
Tel: +420 - 2 20382111

Malta

(See Ireland)

Danmark

Roche Pharmaceuticals A/S
Tlf: +45 - 36 39 99 99

Deutschland

Roche Pharma AG
Tel: +49 (0) 7624 140

Eesti

Roche Eesti OÜ
Tel: + 372 - 6 177 380

Ελλάδα

Roche (Hellas) A.E.
Τηλ: +30 210 61 66 100

España

Roche Farma S.A.
Tel: +34 - 91 324 81 00

France

Roche
Tél: +33 (0) 1 47 61 40 00

Hrvatska

Roche d.o.o
Tel: +385 1 47 22 333

Ireland

Roche Products (Ireland) Ltd.
Tel: +353 (0) 1 469 0700

Ísland

Roche Pharmaceuticals A/S
c/o Icepharma hf
Sími: +354 540 8000

Italia

Roche S.p.A.
Tel: +39 - 039 2471

Κύπρος

Γ.Α.Σταμάτης & Σια Λτδ.
Τηλ: +357 - 22 76 62 76

Latvija

Roche Latvija SIA
Tel: +371 - 6 7039831

Lietuva

UAB "Roche Lietuva"
Tel: +370 5 2546799

Nederland

Roche Nederland B.V.
Tel: +31 (0) 348 438050

Norge

Roche Norge AS
Tlf: +47 - 22 78 90 00

Österreich

Roche Austria GmbH
Tel: +43 (0) 1 27739

Polska

Roche Polska Sp.z o.o.
Tel: +48 - 22 345 18 88

Portugal

Roche Farmacêutica Química, Lda
Tel: +351 - 21 425 70 00

România

Roche România S.R.L.
Tel: +40 21 206 47 01

Slovenija

Roche farmacevtska družba d.o.o.
Tel: +386 - 1 360 26 00

Slovenská republika

Roche Slovensko, s.r.o.
Tel: +421 - 2 52638201

Suomi/Finland

Roche Oy
Puh/Tel: +358 (0) 10 554 500

Sverige

Roche AB
Tel: +46 (0) 8 726 1200

United Kingdom (Northern Ireland)

Roche Products (Ireland) Ltd.
Tel: +44 (0) 1707 366000

La dernière date à laquelle cette notice a été révisée est

Autres sources d'informations

Des informations détaillées sur ce médicament sont disponibles sur le site internet de l'Agence européenne des médicaments <http://www.ema.europa.eu/>.

Quelles sont les informations à connaître avant d'utiliser le stylo prérempli RoActemra (ACTPen®) en toute sécurité ?

Lisez et suivez les instructions qui suivent sur l'utilisation de votre stylo prérempli RoACTEMRA avant de commencer à l'utiliser et à chaque fois que nécessaire. Assurez-vous qu'un professionnel de santé vous montre comment vous injecter correctement le médicament avant que vous n'utilisiez le stylo prérempli RoACTEMRA pour la première fois.

Information importante : Conservez vos stylos pré-remplis non utilisés dans l'emballage d'origine et au réfrigérateur à une température entre 2 °C et 8 °C. **Ne pas les congeler.**

Une fois sorti du réfrigérateur, le stylo prérempli peut être conservé jusqu'à 2 semaines à une température ne dépassant pas 30°C.

Conserver toujours les stylos préremplis dans leur emballage à l'abri de la lumière et de l'humidité.

- **Ne pas retirer le capuchon du stylo prérempli avant d'être prêt pour l'injection de RoACTEMRA.**
- **Ne pas essayer de démonter le stylo prérempli.**
- **Ne pas réutiliser le même stylo prérempli.**
- **Ne pas utiliser le stylo prérempli à travers un vêtement couvrant la peau.**
- **Ne pas laisser le stylo prérempli sans surveillance.**
- **Garder hors de la portée des enfants.**

Composants du stylo prérempli RoACTEMRA (voir Figure A).

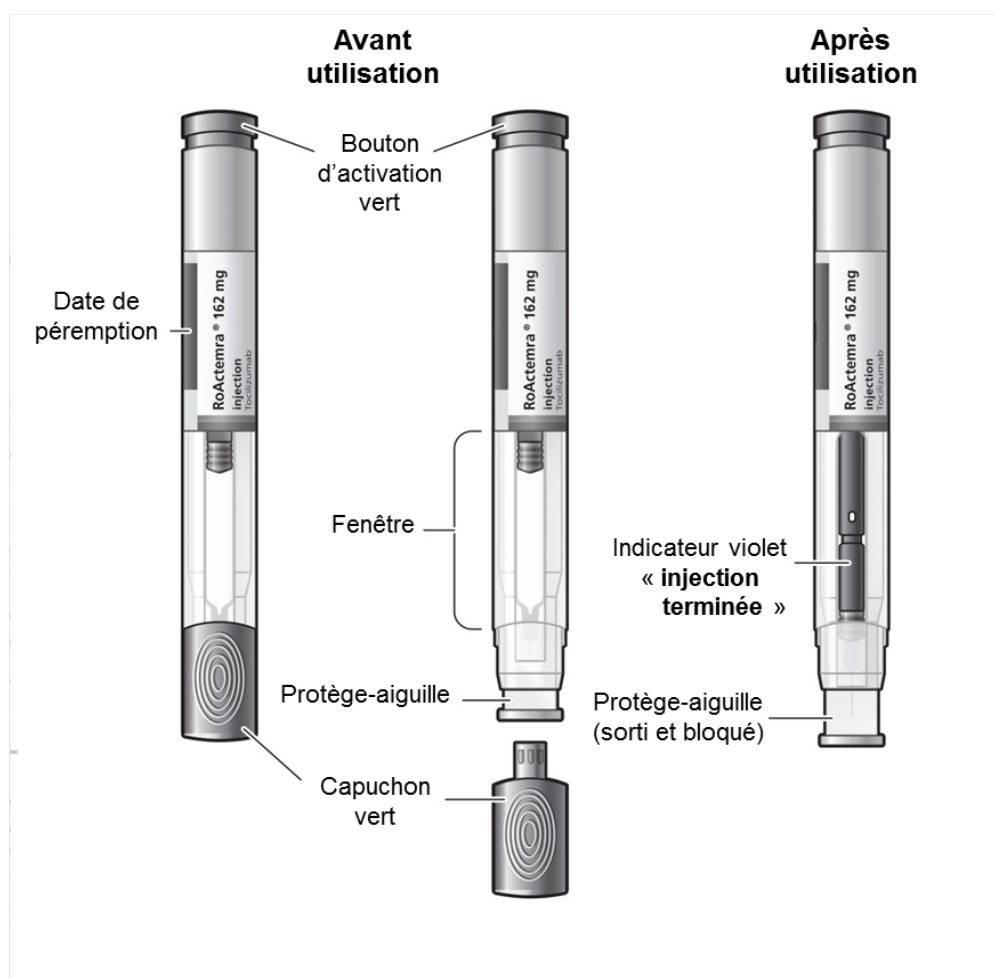


Figure A

Matériel dont vous aurez besoin pour réaliser votre injection de RoACTEMRA en stylo prérempli (voir Figure B) :

- 1 stylo prérempli de RoACTEMRA
- 1 tampon alcoolisé
- Du coton ou une compresse stérile
- 1 conteneur pour objets pointus et tranchants pour jeter en toute sécurité le capuchon de l'aiguille et le stylo prérempli utilisé (voir **Etape 4 « Comment jeter les stylos préremplis usagés ? »**)

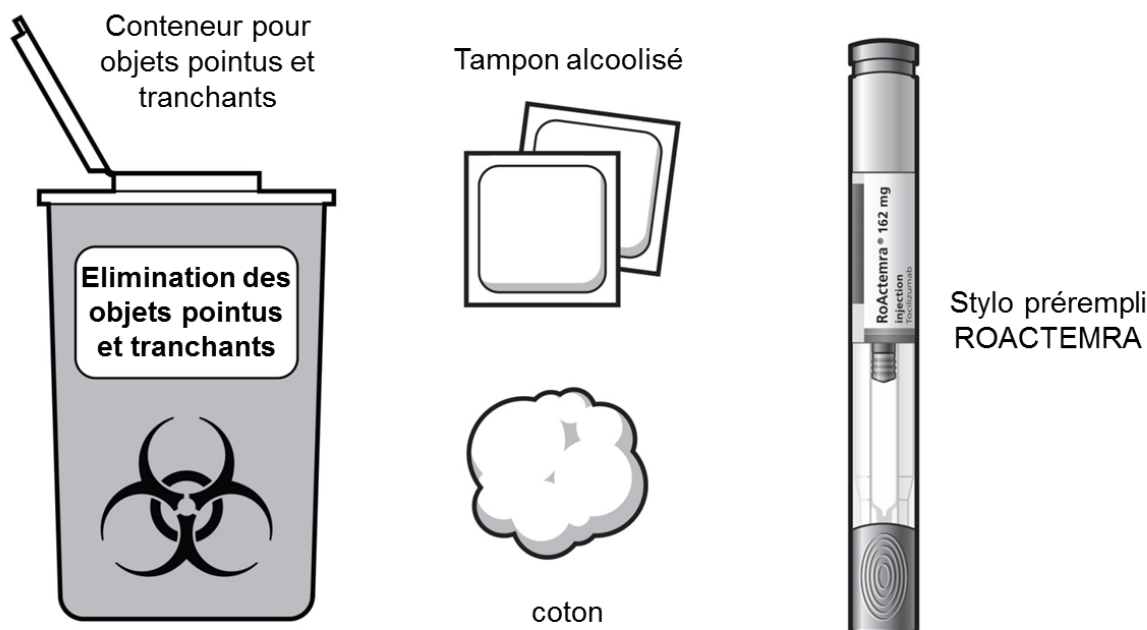


Figure B

Etape 1. Préparation de l'injection de RoACTEMRA

Choisissez un endroit confortable avec une surface de travail plane et propre.

- Sortez la boîte contenant le stylo prérempli du réfrigérateur.
- Si vous ouvrez la boîte pour la première fois, vérifiez qu'elle est correctement scellée. **N'utilisez pas** le stylo prérempli si la boîte semble avoir déjà été ouverte.
- Vérifiez que la boîte du stylo prérempli n'est pas endommagée. **N'utilisez pas** le stylo prérempli RoActemra si la boîte semble endommagée.
- **Vérifiez la date de péremption sur la boîte du stylo prérempli. N'utilisez pas** le stylo prérempli si la date de péremption est dépassée car il pourrait ne pas être utilisé en toute sécurité.
- Ouvrez la boîte, et sortez 1 stylo prérempli RoACTEMRA à usage unique de la boîte.
- Remettez la boîte contenant les stylos pré-remplis restants dans le réfrigérateur.
- **Vérifiez la date de péremption sur le stylo prérempli RoACTEMRA (voir Figure A). Ne l'utilisez pas** si la date de péremption est dépassée car il pourrait ne pas être utilisé en toute sécurité. Si la date de péremption est dépassée, jetez le stylo prérempli dans un conteneur pour objets pointus et tranchants et prenez-en un nouveau.
- **Vérifiez le stylo prérempli pour vous assurer qu'il n'est pas endommagé.** N'utilisez pas le stylo prérempli s'il semble endommagé ou si vous avez accidentellement laissé tomber le stylo prérempli.

- Placez le stylo prérempli sur une surface plane et propre et laissez le revenir à température ambiante pendant 45 minutes. Si le stylo prérempli n'est pas à température ambiante, cela peut entraîner une sensation d'inconfort lors de l'injection et l'injection peut prendre plus de temps.
- **Ne pas** accélérer le processus de réchauffement, par exemple en utilisant un four à micro-ondes ou en plaçant le stylo prérempli dans de l'eau chaude.
- **Ne pas** laisser le stylo prérempli se réchauffer à la lumière directe du soleil.

Ne retirez pas le capuchon vert en attendant que votre stylo prérempli RoACTEMRA atteigne la température ambiante.

- Tenez votre stylo prérempli RoACTEMRA avec le capuchon vert pointant vers le bas (**voir Figure C**).

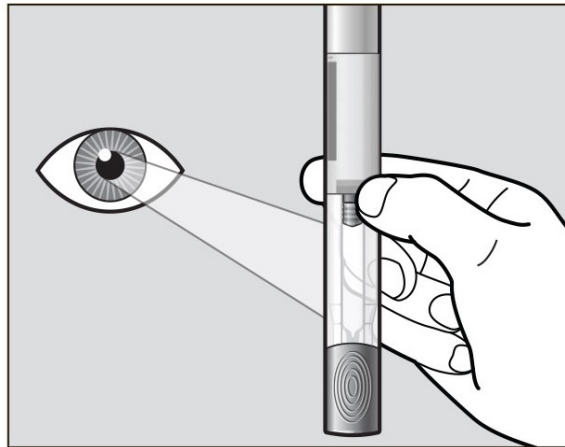


Figure C

- Regardez dans la zone claire de la fenêtre. Vérifiez la solution dans le stylo prérempli RoACTEMRA (**voir Figure C**). Elle doit être claire et incolore à jaune pâle.
N'injectez pas RoACTEMRA si la solution est trouble, n'est pas incolore ou jaune pâle ou contient des particules, car il peut ne pas être sûr à utiliser.
Jetez le stylo prérempli dans un conteneur pour objets pointus et tranchants et prenez-en un nouveau.
- Lavez-vous bien les mains avec du savon et de l'eau.

Etape 2. Choisir et préparer le site d'injection

Choisissez un site d'injection

- Les sites d'injection recommandés sont l'avant de la cuisse ou l'abdomen, à l'exception de la zone de 5 cm autour du nombril (**voir Figure D**).
- Si un professionnel de santé réalise l'injection, la face externe des bras peut également être utilisée. N'essayez pas de faire l'injection dans la zone du bras vous-même (**voir Figure D**).

Alternez le site d'injection

- Choisissez un endroit différent à chaque injection, à 2,5 cm au moins de la zone que vous avez utilisée pour l'injection précédente.
- N'injectez pas le médicament dans un grain de beauté, une cicatrice, un bleu ou dans une région où la peau est tendre, rouge, dure ou non intacte.

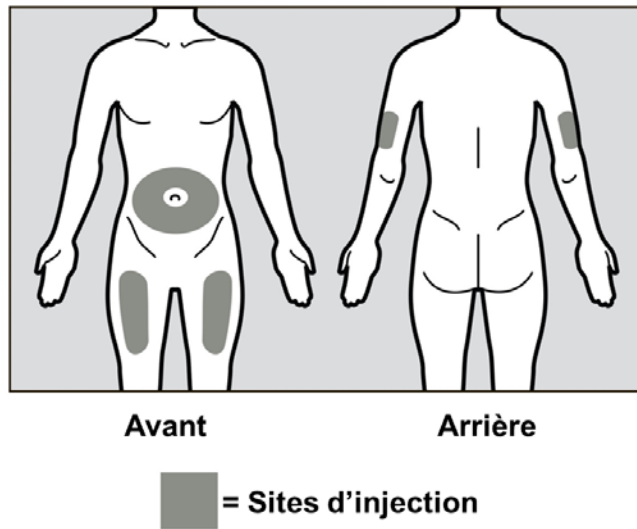


Figure D

Préparer le site d'injection

- Nettoyez le site d'injection choisi en utilisant le tampon alcoolisé avec un mouvement circulaire et laissez le sécher à l'air afin de réduire le risque d'infection. Ne touchez pas le site d'injection avant de faire l'injection.
- **Ne pas** ventiler ou souffler sur la zone propre.

Etape 3. Injecter RoACTEMRA

- Tenez fermement le stylo prérempli RoACTEMRA d'une main. Tournez et retirez le capuchon vert de l'autre main (**voir Figure E**). Le capuchon vert contient un tube métallique large.
- Si vous ne pouvez pas retirer le capuchon vert, demandez de l'aide à un professionnel de santé.

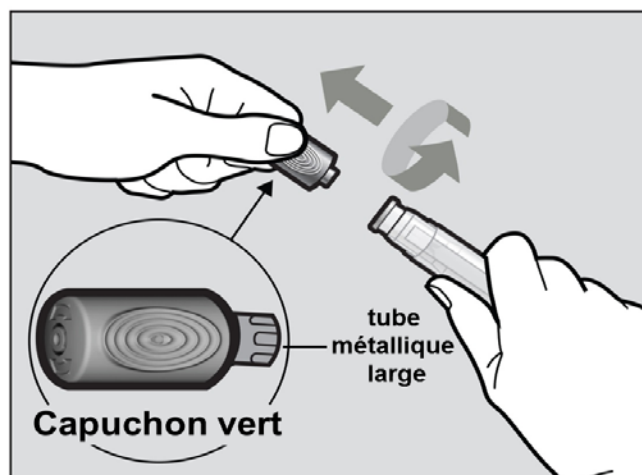


Figure E

Important : Ne touchez pas le protège-aiguille qui se trouve à l'extrémité du stylo prérempli sous la zone de la fenêtre (voir Figure A) pour éviter toute blessure accidentelle avec l'aiguille.

- Jetez le capuchon vert dans le conteneur pour objets pointus et tranchants.
- Après avoir retiré le capuchon vert, le stylo prérempli est prêt à l'emploi. Le stylo prérempli doit être utilisé dans les 3 minutes suivant le retrait du capuchon, sinon il doit être jeté dans le conteneur pour objets pointus et tranchants et un nouveau stylo prérempli doit être utilisé.
- Ne jamais remettre le capuchon vert après son retrait.
- Tenez le stylo prérempli confortablement dans une main par la partie supérieure, de sorte que vous puissiez voir la zone de la fenêtre du stylo prérempli (**voir Figure F**).

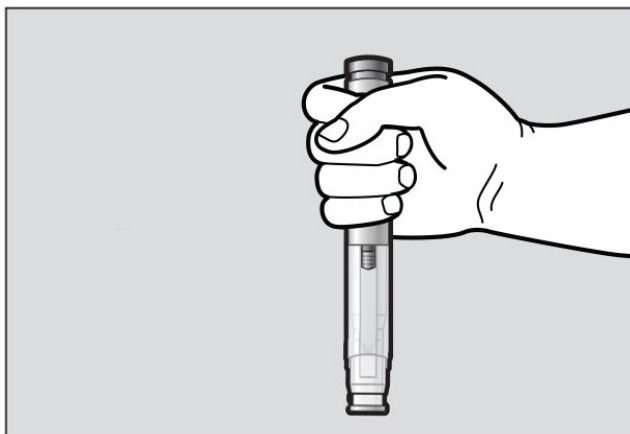


Figure F

- Utilisez l'autre main pour pincer doucement la zone de peau que vous avez nettoyée afin de préparer un site d'injection ferme (**voir Figure G**). Le stylo prérempli nécessite un site d'injection ferme pour fonctionner correctement.
- Il est important de pincer la peau pour vous assurer que vous injectez bien le médicament sous la peau (dans le tissu graisseux) mais pas plus en profondeur (dans le muscle). L'injection dans le muscle pourrait être désagréable.

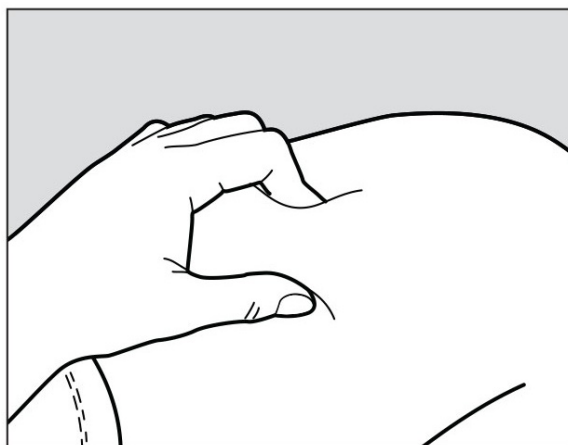


Figure G

- **N'appuyez pas encore** sur le bouton d'activation vert.
- Placez le protège-aiguille du stylo prérempli contre la peau pincée à un angle de 90° (**voir Figure H**).

- Il est important d'utiliser le bon angle pour s'assurer que le médicament est administré sous la peau (dans le tissu adipeux), sinon l'injection pourrait être douloureuse et le médicament pourrait ne pas agir.

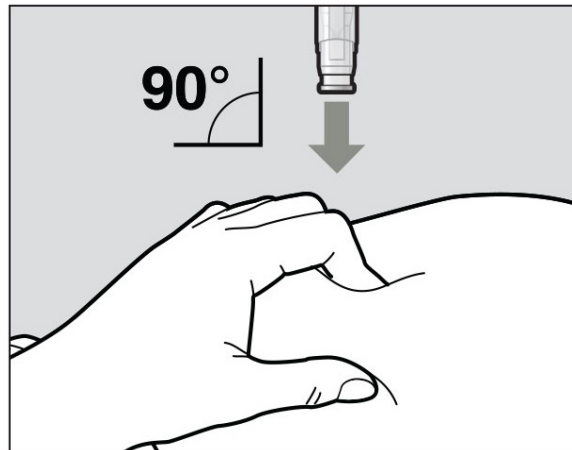


Figure H

- Pour utiliser le stylo prérempli, vous devez d'abord déverrouiller le bouton d'activation vert.
- Pour le déverrouiller, appuyez fermement le stylo prérempli contre votre peau pincée jusqu'à ce que le protège-aiguille soit complètement enfoncé (**Voir Figure I**).

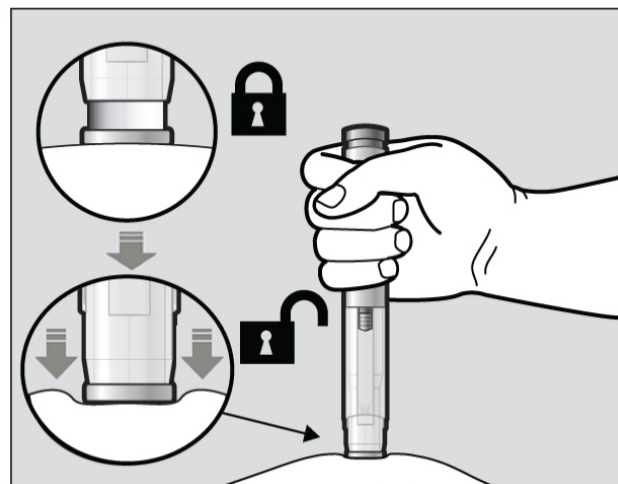


Figure I

- Continuez à maintenir le protège-aiguille enfoncé.
- Si vous ne maintenez pas complètement le protège-aiguille contre la peau, le bouton d'activation vert ne fonctionnera pas.
- Continuez à pincer la peau pendant que vous gardez le stylo prérempli en place.
- Appuyez sur le bouton d'activation vert pour déclencher l'injection. Un "clic" indique le début de l'injection. Maintenez le bouton vert enfoncé et continuez à tenir fermement le stylo prérempli contre votre peau (**voir Figure J**). Si vous ne parvenez pas à activer l'injection, consulter votre professionnel de santé.

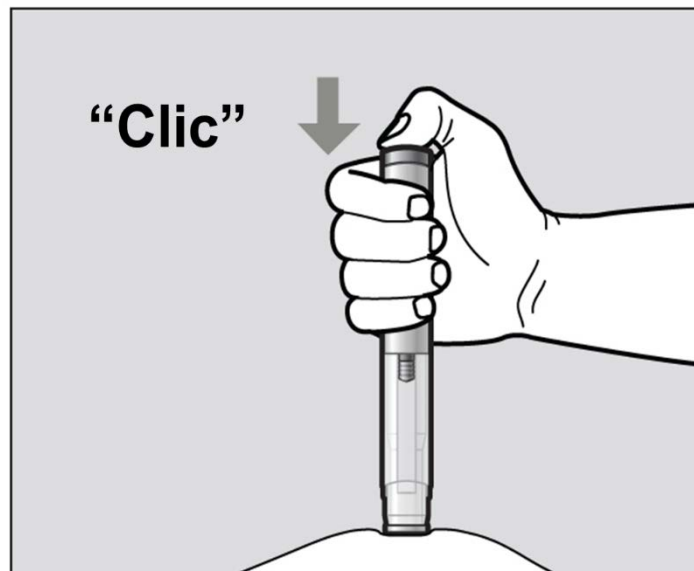


Figure J

- L'indicateur violet se déplacera le long de la zone de la fenêtre pendant l'injection (voir **Figure K**).
- Surveillez l'indicateur violet jusqu'à ce qu'il s'arrête pour vous assurer que la dose complète du médicament est injectée.

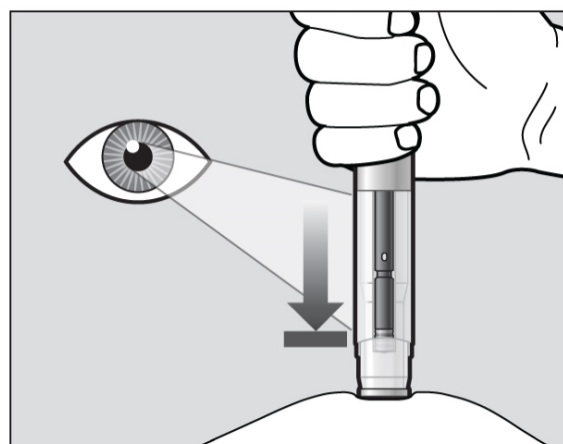


Figure K

- L'injection peut prendre jusqu'à **10 secondes**.
- Vous pouvez entendre un second «clic» pendant l'injection, mais vous devez continuer à tenir fermement le stylo prérempli contre votre peau jusqu'à ce que l'indicateur violet cesse de bouger.
- Lorsque l'indicateur violet s'est arrêté, relâchez le bouton vert. Relevez le stylo prérempli directement du site d'injection avec un angle de 90° afin de retirer l'aiguille de la peau. Le protège-aiguille se déplacera ensuite et se verrouillera afin de couvrir l'aiguille (**Voir Figure L**).

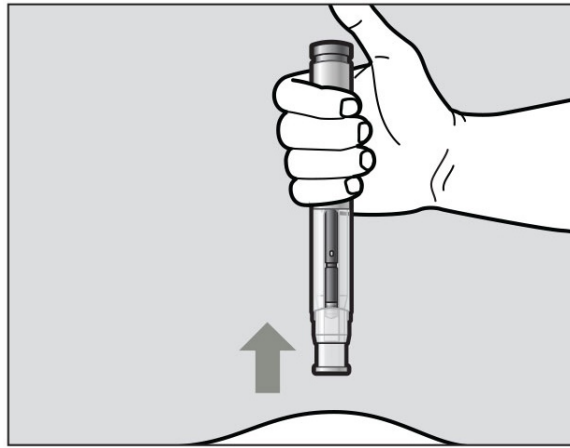


Figure L

- Vérifiez que la zone de la fenêtre est bien remplie avec l'indicateur violet (**voir Figure L**).
- Si la zone de la fenêtre n'est pas remplie par l'indicateur violet, alors:
 - Le protège-aiguille n'a peut-être pas été verrouillé. **Ne touchez pas** le protège-aiguille du stylo prérempli, car vous pourriez vous blesser avec l'aiguille. Si l'aiguille n'est pas couverte, placez soigneusement le stylo prérempli dans le conteneur pour objets pointus et tranchants afin d'éviter toute blessure avec l'aiguille.
 - Vous n'avez peut-être pas reçu votre dose complète de RoACTEMRA. **N'essayez pas** de réutiliser le stylo prérempli. Ne répétez pas l'injection avec un autre stylo prérempli. Contactez votre professionnel de santé pour obtenir de l'aide.

Après l'injection

- Il peut y avoir un léger saignement au niveau du site d'injection. Vous pouvez appuyer sur le site d'injection à l'aide d'un coton ou d'une compresse.
- **Ne frottez pas** le site d'injection.
- Si nécessaire, vous pouvez couvrir le site d'injection avec un petit pansement.

Etape 4. Elimination du stylo prérempli

- Le stylo prérempli RoACTEMRA ne doit pas être réutilisé.
- Jetez le stylo prérempli usagé dans le conteneur pour objets pointus et tranchants (**voir "Comment jeter les stylos préremplis usagés ?"**)
- **Ne remettez pas** le capuchon sur le stylo prérempli.
- **Si votre injection est réalisée par une autre personne, cette personne doit également faire attention en retirant le stylo prérempli et en le jetant pour éviter les blessures accidentelles liées à l'aiguille et le risque d'infection.**

Comment jeter les stylos préremplis usagés ?

- Jetez le stylo prérempli RoACTEMRA usagé et le capuchon vert dans un conteneur pour objets pointus et tranchants immédiatement après utilisation (**voir Figure M**).
- **Ne jetez pas le stylo prérempli et le capuchon vert dans les ordures ménagères et ne les recyclez pas.**



Figure M

- Éliminez le conteneur pour objets pointus et tranchants rempli conformément aux instructions de votre professionnel de santé ou de votre pharmacien.
- Conservez le conteneur pour objets pointus et tranchants hors de la vue et de la portée des enfants.

Conservez les stylos préremplis RoACTEMRA et le conteneur pour objets pointus et tranchants hors de la vue et de la portée des enfants.

Noter votre injection

- Écrivez la date, l'heure et l'endroit de votre corps où vous avez fait l'injection. Il peut également être utile d'écrire les questions ou préoccupations que vous auriez au sujet de l'injection afin que vous puissiez en discuter avec votre professionnel de santé.

Si vous avez des questions ou des préoccupations au sujet de votre stylo prérempli RoACTEMRA, parlez-en à votre professionnel de santé qui connaît bien RoACTEMRA.