RÉSUME DES CARACTÉRISTIQUES DU PRODUIT

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

RoActemra 20 mg/mL solution à diluer pour perfusion.

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Un 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 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 et 2 mg (0,5 mg/mL) de polysorbate 80.
Chaque flacon de 200 mg contient 0,20 mmol (4,43 mg) de sodium et 5 mg (0,5 mg/mL) de polysorbate 80.
Chaque flacon de 400 mg contient 0,39 mmol (8,85 mg) de sodium 10 mg (0,5 mg/mL) de polysorbate 80.

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, avec un pH entre 6,3 et 6,7 et une osmolalité de 172 à 229 mOsm/kg.

4. DONNÉES CLINIQUES

4.1 Indications thérapeutiques

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

- le traitement de la 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 MTX, réduit le taux de progression des dommages structuraux articulaires mesurés par radiographie et améliore les capacités fonctionnelles.

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

Arthrite juvénile idiopathique systémique (AJIs)
RoActemra est indiqué pour le traitement de l'AJIs active chez les patients âgés de 2 ans et plus, qui ont présenté une réponse inadéquate à un précédent traitement par des anti-inflammatoires non stéroïdiens (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.

Arthrite juvénile idiopathique polyarticulaire (AJIp)
RoActemra en association au MTX est indiqué pour le traitement de l'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.

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

- Diminution du nombre de neutrophiles

Chez les patients qui n'ont pas déjà été traités par tocilizumab, l'instauration du traitement n'est pas recommandée chez les patients présentant un nombre de neutrophiles inférieur à 2 000 × 10^6/L.

Nombre de neutrophiles (cellules × 10^6/L)	Conduite à tenir
> 1000	Maintenir la dose recommandée.
500 < neutrophiles < 1000	Interrompre le traitement par tocilizumab. Lorsque les neutrophiles sont supérieurs à 1000 × 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.

- Diminution du nombre de plaquettes

Numération plaquettaire (cellules /µL)	Conduite à tenir
50 000 < plaquettes < 100 000	Interrompre le traitement par tocilizumab. Lorsque les plaquettes sont supérieures à 100 000/µL, 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.

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 de poids corporel 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 tocilizumab 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 tocilizumab 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	>10 × LSN	L'administration de tocilizumab n'est pas recommandée.
Nombre de neutrophiles	< 1000 cellules × 10^6/L	
Numération plaquettaire	< 50 000 × cellules /µL	

Syndrome de relargage de cytokines (SRC) (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. Tocilizumab 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'apparait après la première administration, il peut être administré jusqu'à 3 doses supplémentaires de tocilizumab. 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 particulières

Personnes âgées
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. Tocilizumab 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 doit être étroitement surveillée.

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

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 tocilizumab par voie intraveineuse n'ont pas été établies chez les enfants âgés de moins de 2 ans. Les données disponibles à ce jour sont décrites dans les rubriques 4.8, 5.1 et 5.2, mais aucune recommandation posologique ne peut toutefois être formulée.

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 × LSN.	Modifier la dose du MTX associé, si approprié. En cas d'augmentations persistantes dans cet intervalle, interrompre tocilizumab jusqu'à la normalisation des ALAT/ASAT.
> 3 à 5 × LSN	Modifier la dose du MTX associé, si approprié. Interrompre le traitement par tocilizumab jusqu'à ce que les transaminases soient inférieures à 3 × LSN puis suivre les recommandations décrites ci-dessus pour les valeurs > 1 à 3 × LSN.
> 5 × LSN	Arrêter le traitement par tocilizumab. Dans l'AJIs, la décision d'interrompre le traitement 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 × 10^6/L)	Conduite à tenir
> 1000	Maintenir la dose recommandée.
500 < neutrophiles < 1000	Interrompre le traitement par tocilizumab. Lorsque les neutrophiles sont supérieurs à 1000 × 10^6/L, réinstaurer le traitement.
< 500	Arrêter le traitement par tocilizumab. 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 tocilizumab. Lorsque les plaquettes sont supérieures à 100 000/µL, réinstaurer le traitement.
< 50 000	Arrêter le traitement par tocilizumab. 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 tocilizumab. 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 tocilizumab par voie intraveineuse n'ont pas été établies chez les enfants âgés de moins de 2 ans. Les données disponibles à ce jour sont décrites dans les rubriques 4.8, 5.1 et 5.2, mais aucune recommandation posologique ne peut toutefois être formulée.

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 × LSN.	Modifier la dose du MTX associé, si approprié. En cas d'augmentations persistantes dans cet intervalle, interrompre tocilizumab jusqu'à la normalisation des ALAT/ASAT.
> 3 à 5 × LSN	Modifier la dose du MTX associé, si approprié. Interrompre le traitement par tocilizumab jusqu'à ce que les transaminases soient inférieures à 3 × LSN puis suivre les recommandations décrites ci-dessus pour les valeurs > 1 à 3 × LSN.
> 5 × LSN	Arrêter le traitement par tocilizumab. 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 × 10^6/L)	Conduite à tenir
> 1000	Maintenir la dose recommandée.
500 < neutrophiles < 1000	Interrompre le traitement par tocilizumab. Lorsque les neutrophiles sont supérieurs à 1000 × 10^6/L, réinstaurer le traitement.
< 500	Arrêter le traitement par tocilizumab. 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 /µL)	Conduite à tenir
50 000 < plaquettes < 100 000	Modifier la dose du MTX associé, si approprié. Interrompre le traitement par tocilizumab. Lorsque les plaquettes sont supérieures à 100 000/µL, réinstaurer le traitement.
< 50 000	Arrêter le traitement par tocilizumab. 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 tocilizumab. La poursuite du traitement doit être soigneusement reconsidérée chez les patients ne présentant aucune amélioration dans ce laps de temps.

SRC
Tocilizumab peut être utilisé chez les patients pédiatriques (âgés de 2 ans et plus) à la même posologie que chez les adultes atteints d'un SRC. Voir rubrique 4.2 « Posologie et mode d'administration », sous-rubrique *Syndrome de relargage de cytokines (SRC) (chez l'adulte et l'enfant)*.

Méthode d'administration
Après dilution, ce médicament doit être administré par perfusion intraveineuse d'une durée d'une heure. En cas d'apparition de signes et symptômes de réaction liée à la perfusion, la perfusion doit être ralentie ou arrêtée et un traitement médicamenteux / des soins de support appropriés doivent être administrés immédiatement (voir rubrique 4.4).

Patients ≥ 30 kg atteints de PR, d'AJIs, d'AJIp, d'un SRC et de la COVID-19
Ce médicament 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
Ce médicament 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.

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 tocilizumab (voir rubrique 4.8). Le traitement 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 tocilizumab 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 ce médicament 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 (TB)
Comme cela est recommandé pour les autres traitements biologiques, un dépistage de la TB doit être effectué chez les patients atteints de PR, d'AJIp et d'AJIs avant de commencer un traitement par tocilizumab. Les patients présentant une TB latente doivent être traités par antituberculeux avant l'instauration du traitement. 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 ce médicament.

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 tocilizumab chez les patients atteints de PR (voir rubrique 4.8). Ce médicament 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 inexpliqué 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 tocilizumab (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. Si une réaction anaphylactique ou toute autre réaction grave d'hypersensibilité / réaction grave liée à la perfusion apparaît, la perfusion de tocilizumab doit être immédiatement arrêtée et le traitement doit être définitivement arrêté.

Pathologie hépatique active et insuffisance hépatique
Le traitement par tocilizumab, 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 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 tocilizumab (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 tocilizumab. 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 tocilizumab (voir rubrique 4.8). Ces lésions hépatiques graves sont survenues entre 2 semaines à plus de 5 ans après le début du traitement. 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 du traitement doit être effectuée avec précaution chez les patients présentant des augmentations des ALAT ou ASAT > 1,5 × LSN. Chez les patients atteints de PR, AJIp et AJIs présentant une augmentation des ALAT ou ASAT > 5 × 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 tocilizumab, voir rubrique 4.2. En cas d'augmentations des ALAT ou ASAT > 3 à 5 × LSN, confirmées par des dosages répétés, le traitement 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.

Chez les patients qui n'ont pas déjà été traités par tocilizumab, l'instauration du traitement n'est pas recommandée chez les patients présentant un nombre de neutrophiles inférieur à 2 000 × 10^6/L. L'instauration du traitement doit être envisagée avec précaution chez les patients présentant des diminutions du nombre de plaquettes (< 100 000/µL). La poursuite du traitement n'est pas recommandée chez les patients atteints de PR, AJIp et AJIs présentant un nombre de neutrophiles < 500 × 10^6/L ou un nombre de plaquettes < 50 000/µL.

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 tocilizumab.

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'AJIp et d'AJIs, 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 de PR, d'AJIp et d'AJIs, l'évaluation des paramètres lipidiques doit être effectuée 4 à 8 semaines après le début du traitement. 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 tocilizumab 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. 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.

Vaccinations
Les vaccins vivants et les vaccins vivants atténués ne doivent pas être administrés simultanément à un traitement par ce médicament, dans la mesure où la sécurité clinique n'a pas été établie. Dans un essai randomisé en ouvert, les patients adultes atteints de PR traités par tocilizumab 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'AJIp et d'AJIs, soient à jour de leurs vaccinations conformément aux recommandations vaccinales en vigueur avant de débuter un traitement. L'intervalle entre l'administration d'un vaccin vivant et le début du traitement doit respecter les recommandations vaccinales en vigueur concernant les médicaments immunosuppresseurs.

Risque cardio-vasculaire
Les patients atteints de PR présentent un risque augmenté de troubles cardiovasculaires et les facteurs de risque (par exemple hypertension, hyperlipidémie) doivent être pris en charge dans le cadre des soins standard habituels.

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

Patients atteints de la COVID-19

- L'efficacité de ce médicament pour 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.
- Ce médicament ne doit pas être administré chez les 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, ce médicament 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 du tocilizumab chez des patients présentant des antécédents d'infections récurrentes ou chroniques ou des pathologies sous-jacentes (telles 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 × LSN, l'administration d'un traitement par tocilizumab 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 < 1×10^9/L ou un nombre de plaquettes < 50×10^3/µL. 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.

Sodium
Après dilution avec une solution de chlorure de sodium à 0,9 %, ce médicament contient 230,6 mg de sodium par dose maximale de 800 mg, ce qui équivaut à 11,5 % de l'apport alimentaire quotidien maximal recommandé par l'OMS de 2 g de sodium par adulte.

Polysorbate 80 (E 433)
Ce médicament contient 2 mg de polysorbate 80 par flacon de 80 mg, 5 mg de polysorbate 80 par flacon de 200 mg et 10 mg de polysorbate 80 par flacon de 400 mg, ce qui équivaut à 0,5 mg/mL.
Les polysorbates peuvent provoquer des réactions allergiques. Les allergies connues des patients doivent être prises en compte.

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

Les essais d'interaction n'ont été réalisés 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.

Les analyses pharmacocinétiques de population n'ont mis en évidence aucun effet du MTX, ni des 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 essais *in vitro* menés 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 un essai conduit 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 du tocilizumab chez la femme enceinte. Un essai effectué 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 ne sait pas si le tocilizumab est excrété dans le lait maternel. L'excrétion du tocilizumab dans le lait n'a pas été étudiée chez l'animal. Une décision doit être prise soit d'interrompre l'allaitement soit d'interrompre/de s'abstenir du traitement avec RoActemra en prenant en compte le bénéfice de l'allaitement pour l'enfant au regard du bénéfice du traitement pour la femme.

Fertilité
Les données non cliniques disponibles ne suggèrent pas d'effet sur la fertilité 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, par exemple des sensations vertigineuses (voir rubrique 4.8).

4.8 Effets indésirables

Résumé du profil de sécurité

PR, AJIs, AJIp et SRC
Les effets indésirables rapportés le plus fréquemment sont les suivants : infections des voies respiratoires supérieures, rhinopharyngite, céphalées, hypertension et augmentation des ALAT.

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

COVID-19
Les effets indésirables les plus fréquemment rapportés sont les suivants : augmentation des transaminases hépatiques, constipation et infection des voies urinaires.

Tableau des effets indésirables
Les effets indésirables rapportés dans les essais cliniques et/ou depuis la commercialisation de tocilizumab sur la base des déclarations spontanées, des cas issus de la littérature et des cas issus d'essais non interventionnels sont listés dans le Tableau 1 et dans le Tableau 2 par classes de systèmes d'organes (SOC) MedDRA. Les catégories de fréquence correspondantes pour chaque effet indésirable sont basées sur la convention suivante : très fréquent (≥ 1/10), fréquent (≥ 1/100 à< 1/10), peu fréquent (≥ 1/1 000 à< 1/100), rare (≥ 1/10 000 à< 1/1 000), très rare (< 1/10 000), et fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles). Au sein de chaque groupe de fréquence, les effets indésirables sont présentés par ordre décroissant de gravité.

Patients atteints de PR

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.

SOC MedDRA	Fréquence des termes préférentiels				
	Très fréquent	Fréquent	Peu fréquent	Rare	Très rare
Infections et infestations	Infections des voies respiratoires supérieures	Cellulite, pneumonie, herpès labial, zona	Diverticulite		
Affections hématologiques et du système lymphatique		Leucopénie, neutropénie, hypofibrino-génémie			
Affections du système immunitaire				Réaction anaphylactique (fatale)[1,2,3]	
Affections endocriniennes			Hypothyroïdie		
Troubles du métabolisme et de la nutrition	Hypercholestéro-lémie*		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	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			
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.

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

Les effets indésirables suivants, listés par SOC MedDRA dans le Tableau 2, ont été définis à partir des événements survenus chez au moins 3 % des patients traités par tocilizumab et plus fréquemment que chez les patients sous placebo dans la population regroupée évaluable pour les données de sécurité issues des essais cliniques ML42528, WA42380 et WA42511.

Tableau 2 : Liste des effets indésirables[1] identifiés dans la population évaluable pour données de sécurité issues des essais cliniques combinés de tocilizumab chez des patients atteints de la COVID-19[2]

SOC MedDRA	**Fréquence des termes préférentiels** **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 essais WA42511, WA42380 et ML42528

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

SOC MedDRA	Terme préférentiel (PT)	Fréquence		
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				
	Nausées		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, nausées 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

Description de certains effets indésirables
Patients atteints de PR
Infections
Au cours des 6 mois des essais contrôlés, 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 tocilizumab a été de 108 événements pour 100 patients-années.

Au cours des 6 mois des essais 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'essai 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 intrapulmonaire 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 essais cliniques contrôlés, 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 gastrointestinale a été de 0,28 événements pour 100 patients-année. Les cas de perforation gastro-intestinale sous traitement 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 essais cliniques contrôlés, 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 au cours des essais cliniques contrôlés 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 essais cliniques contrôlés 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.

Neutrophiles
Au cours des 6 mois des essais cliniques contrôlés, une diminution du nombre de neutrophiles inférieure à 1 000 × 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 × 10^6/L ont développé cet effet indésirable dans les 8 semaines ayant suivi le début du traitement. Des diminutions inférieures à 500 × 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 essais cliniques contrôlés.

Plaquettes
Au cours des 6 mois des essais cliniques contrôlés, une diminution de la numération plaquettaire inférieure à 100 000/µL 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 essais cliniques contrôlés.

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

Augmentation des transaminases hépatiques
Au cours des 6 mois des essais cliniques contrôlés, des augmentations transitoires des ALAT et ASAT > 3 × 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 × 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 × LSN et 0,4 % des patients une augmentation > 2 × 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 essais cliniques contrôlés.

Paramètres lipidiques
Au cours de la phase contrôlée de 6 mois des essais 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 tocilizumab dans les essais cliniques ont présenté des élévations prolongées du cholestérol total ≥ 6,2 mmol/L, et 15 % ont présenté une élévation prolongée du LDL-cholestérol ≥ 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 essais cliniques contrôlés.

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

Patients atteints de COVID-19
Infections
Dans la population regroupée évaluable pour les données de sécurité issues des essais ML42528, WA42380 et WA42511, 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 par voie intraveineuse 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 tocilizumab par voie intraveineuse 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 tocilizumab par voie intraveineuse versus placebo (voir rubriques 4.2 et 4.4).

Population pédiatrique
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.

Description des effets indésirables sélectionnés chez les patients atteints d'AJIp
Le profil de tolérance de tocilizumab 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. Par rapport à la population adulte PR, les événements suivants, rhinopharyngite, céphalées, nausées 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'essai.

Neutrophiles
La surveillance biologique de routine a montré une diminution du nombre de neutrophiles en dessous de 1 000 × 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 ou égal à 50 000/µL 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 ≥ 3 × 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'essai WA19977 mené avec tocilizumab 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 de l'essai.

Description des effets indésirables sélectionnés chez les patients atteints d'AJIs
Le profil de tolérance de tocilizumab 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 d'un placebo à tocilizumab, 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. 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 tocilizumab 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 tocilizumab 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 de l'essai.

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 tocilizumab 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 × 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 × 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 ou égal à 100 000/µL 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/µL 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 ≥ 3 × 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 ≥ 3 × 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'essai.

Paramètres lipidiques
Pendant la surveillance biologique de routine au cours de la phase contrôlée de 12 semaines (essai 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 de l'essai.

Pendant la phase d'extension en ouvert (essai 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 de l'essai.

Patients atteints d'un SRC
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 ci-dessous).

Pour la Belgique
Agence fédérale des médicaments et des produits de santé
www.afmps.be
Division Vigilance:
Site internet: www.notifieruneffetindesirable.be
e-mail: adr@fagg-afmps.be

Pour le Luxembourg
Centre Régional de Pharmacovigilance de Nancy
ou Division de la pharmacie et des médicaments
de la Direction de la santé
Site internet : www.guichet.lu/pharmacovigilance

4.9 Surdosage

Les données disponibles sur le surdosage de tocilizumab 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.

5. PROPRIÉTÉS 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 essais 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, la normalisation du taux de CRP a été constatée dès la 2ème 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 essais multicentriques randomisés en double aveugle. Les essais 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'essai I, le tocilizumab a été administré par voie intraveineuse toutes les quatre semaines en monothérapie. Au cours des essais 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'essai 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 chacun des cinq essais a été la proportion de patients atteignant une réponse ACR 20 à la semaine 24.

L'essai 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'essai 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'essai 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 2ème 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'essai 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'essai 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'essai 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 tous les essais, 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'essai 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 2ème 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 essais 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 tous les

essais.

Les patients des essais 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 (amélioration moyenne), 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'essai 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 essais 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 essais contrôlés versus placebo / MTX / DMARD (% de patients)

	Essai I AMBITION		**Essai II LITHE**		**Essai III OPTION**		**Essai IV TOWARD**		**Essai V RADIATE**	
Semaine	**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 %						

ACR - critères du Collège américain de rhumatologie (American College of Rheumatology)
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'essai 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'essai II, l'inhibition de la progression des dommages structuraux articulaires chez les patients traités par tocilizumab + MTX a été maintenue durant la 2ème 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'Essai 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 ≤ 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 ≤ 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 tocilizumab par rapport aux patients ayant reçu des DMARDs. Au cours de la phase en ouvert de l'essai 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 2ème semaine, et sont restées dans la limite de la normale jusqu'à la 24ème semaine.

Tocilizumab versus adalimumab en monothérapie
L'essai VI (WA19924), essai 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 de tocilizumab (8mg/kg) toutes les 4 semaines et une injection sous-cutanée de placebo toutes les 2 semaines. Les patients du groupe adalimumab ont reçu une injection sous-cutanée d'adalimumab (40 mg) toutes les 2 semaines et une perfusion intraveineuse 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'Essai 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
IV = intraveineuse
SC = sous-cutanée
TCZ = tocilizumab
ADA = adalimumab

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).

Patients naïfs de MTX, PR récente
L'essai VII (WA19926), d'une durée de 2 ans comportant une analyse primaire programmée à 52 semaines, a évalué 1 162 patients adultes naïfs de MTX atteints de PR récente active, modérée à sévère (durée moyenne de la maladie ≤ 6 mois). Environ 20 % des patients avaient reçu un traitement préalable par DMARDs autre que MTX. Cet essai a évalué l'efficacité du tocilizumab 4 ou 8 mg/kg par voie intraveineuse toutes les 4 semaines en association avec le MTX, du tocilizumab 8 mg/kg par voie intraveineuse 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 cet essai, la rémission ACR/EULAR (Booléenne et Index) a aussi été analysée comme critères exploratoires prévus dans l'essai, avec des réponses supérieures observées dans les groupes tocilizumab. Les résultats de l'essai VII sont présentés dans le tableau 7.

Tableau 7. Résultats d'efficacité de l'Essai 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 DAS28					
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
TCZ : tocilizumab
MTX : methotrexate
ACR : critères du Collège américain de rhumatologie *(American College of Rheumatology)*

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)

COVID-19
Efficacité clinique
Essai du groupe collaboratif RECOVERY (*Randomised Evaluation of COVID-19 Therapy*) chez les patients adultes hospitalisés atteints de COVID-19
RECOVERY était un vaste essai de plateforme, multicentrique, contrôlé, randomisé, 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 ≥ 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).

Patients pédiatriques atteints d'AJIs
Efficacité clinique
L'efficacité du tocilizumab pour le traitement de l'AJIs active a été évaluée au cours d'un essai de 12 semaines randomisé, en double aveugle, contrôlé 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 (SAM) 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 ≥ 37,5 °C au cours des 7 jours précédents). Quatre-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 ≥ 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 ≥ 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 < 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 < LIN à l'inclusion ($p < 0,0001$).

Patients pédiatriques atteints d'AJIp
Efficacité clinique
L'efficacité du tocilizumab a été évaluée dans l'essai WA19977 mené 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'essai 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'essai. 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'essai 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'essai) (Nombre et proportion)

	Placebo		**TCZ**	
Utilisation antérieure d'un biologique	**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)

TCZ = tocilizumab

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 tocilizumab 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 évaluables 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 tocilizumab étaient nécessaires et si aucun autre médicament que tocilizumab 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'axicabtagène ciloleucel, 53 % des patients ont été répondeurs.

L'Agence Européenne des Médicaments a accordé une dérogation à l'obligation de soumettre les résultats d'essais réalisés avec tocilizumab 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 CAR-T.

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

5.2 Propriétés pharmacocinétiques

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 3 552 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 ± ET) ont été estimés pour une dose de 8 mg/kg de tocilizumab administrée toutes les 4 semaines : aire sous la courbe (ASC) = 38 000 ± 13 000 h × µg/mL, concentration minimale (C_{min}) = 15,9 ± 13,1 µg/mL et concentration maximale (C_{max}) = 182 ± 50,4 µg/mL à l'état d'équilibre. Les ratios d'accumulation pour l'ASC 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'ASC et la C_{min}. L'ASC, la C_{min} et la C_{max} du tocilizumab ont augmenté avec l'augmentation de poids. Pour un poids ≥ 100 kg, la valeur moyenne attendue (± ET) à l'état d'équilibre de l'ASC, la C_{min} et la C_{max} du tocilizumab étaient respectivement de 50 000 ± 16 800 µg × h/mL, 24,4 ± 17,5 µg/mL et 226 ± 50,3 µg/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'essai WA42380 (COVACTA) et l'essai 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 ± 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 × µg/mL, concentration au jour 28 (C_{jour28}) = 0,934 (1,93) µg/mL et concentration maximale (C_{max}) = 154 (34,9) µg/mL. L'ASC_{0-28}, la C_{jour28} et la C_{max}, après deux doses de 8 mg/kg de tocilizumab espacées de 8 heures, ont également été estimées (valeurs moyennes attendues ± ET) : respectivement 42 240 (11 520) heure × µg/mL, 8,94 (8,5) µg/mL et 296 (64,7) µg/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.

Élimination
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 par voie intraveineuse 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'ASC 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'ASC 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 particulières
Insuffisance rénale
Aucun essai spécifique concernant les effets de l'insuffisance rénale sur les propriétés pharmacocinétiques du tocilizumab n'a été effectué. 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
Aucunessai spécifique concernant l'effet de l'insuffisance hépatique sur les propriétés pharmacocinétiques du tocilizumab n'a été effectué.

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'affectaient 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 par voie intraveineuse toutes les 2 semaines (patients ≥ 30 kg), 12 mg/kg par voie intraveineuse toutes les 2 semaines (patients < 30 kg), 162 mg en sous-cutanée toutes les semaines (patients ≥ 30 kg), 162 mg en sous-cutanée tous les 10 jours ou toutes les 2 semaines (patients < 30 kg).

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

Paramètres pharmacocinétiques de Tocilizumab	8 mg/kg toutes les 2 semaines ≥ 30 kg	12 mg/kg toutes les 2 semaines moins de 30 kg
C_{max} (µg/mL)	256 ± 60,8	274 ± 63,8
C_{min} (µg/mL)	69,7 ± 29,1	68,4 ± 30,0
$C_{moyenne}$ (µg/mL)	119 ± 36,0	123 ± 36,0
Accumulation C_{max}	1,42	1,37
Accumulation C_{min}	3,20	3,41
Accumulation $C_{moyenne}$ ou ASC_{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 (poids corporel < 30 kg) et pour la dose de 8 mg/kg (poids corporel ≥ 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 corporel ≥ 30 kg ou 12 mg/kg pour un poids corporel < 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 ≥ 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 12. Moyenne prédictive ± écart type des paramètres pharmacocinétiques à l'état d'équilibre après administration intraveineuse dans l'AJIp

Paramètres pharmacocinétiques de Tocilizumab	8 mg/kg toutes les 4 semaines ≥ 30 kg	10 mg/kg toutes les 4 semaines moins de 30 kg
C_{max} (µg/mL)	183 ± 42,3	168 ± 24,8
C_{min} (µg/mL)	6,55 ± 7,93	1,47 ± 2,44
$C_{moyenne}$ (µg/mL)	42,2 ± 13,4	31,6 ± 7,84
Accumulation C_{max}	1,04	1,01
Accumulation C_{min}	2,22	1,43
Accumulation $C_{moyenne}$ ou ASC_{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 corporel < 30 kg) et à la semaine 16 pour la dose de 8 mg/kg (poids corporel ≥ 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 corporel ≥ 30 kg ou 10 mg/kg pour un poids corporel < 30 kg) à l'état d'équilibre.

5.3 Données de sécurité préclinique

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

Aucun essai de cancérogénicité n'a été effectuée car les anticorps monoclonaux IgGl 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 prolifération n'a été observée au cours d'un essai de toxicité chronique de 6 mois mené 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'un essai 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 entrainé 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. DONNÉES PHARMACEUTIQUES

6.1 Liste des excipients

Saccharose
Polysorbate 80 (E 433)
Phosphate disodique dodécahydraté (pour ajustement du pH)
Phosphate monosodique dihydraté (pour ajustement du pH)
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 non ouvert
3 ans

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 après dilution, 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 du produit.

Adultes atteints de PR, de SRC (≥ 30 kg) 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 pour obtenir la posologie requise pour le patient, dans le respect des règles d'asepsie. La quantité nécessaire de solution à diluer (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.

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 pour obtenir la posologie requise pour le patient, dans le respect des règles d'asepsie. La quantité nécessaire de solution à diluer (**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 pour obtenir la posologie requise pour le patient, dans le respect des règles d'asepsie. La quantité nécessaire de solution à diluer (**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 pour obtenir la posologie requise pour le patient, dans le respect des règles d'asepsie. La quantité nécessaire de solution à diluer (**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.

Après la dilution dans une solution injectable de chlorure de sodium à 9 mg/mL (0,9 %), RoActemra est compatible avec les poches de perfusion intraveineuse composées de polychlorure de vinyle (PVC), de polyéthylène (PE) et de polypropylène (PP).

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 MARCHÉ

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

8. NUMÉRO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

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 PREMIÈRE AUTORISATION/DE RENOUVELLEMENT DE L'AUTORISATION

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

10. DATE DE MISE À JOUR DU TEXTE

12 Février 2026

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