RÉSUME DES CARACTÉRISTIQUES DU PRODUIT

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

RoActemra 162 mg solution injectable en stylo prérempli.

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

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

Le tocilizumab est un anticorps monoclonal, humanisé recombinant de la sous-classe des immunoglobulines G1 (IgG1).

Excipients à effet notoire
Chaque stylo prérempli de 162 mg/0,9 mL contient 0,18 mg (0,2 mg/mL) de polysorbate 80.

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Solution injectable (pour injection) en stylo prérempli (ACTPen).

Solution incolore à jaune pâle avec un pH entre 5,5 et 6,5 et une osmolalité de 200 à 372 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 méthotrexate, réduit le taux de progression des dommages structuraux articulaires mesurés par radiographie et améliore les capacités fonctionnelles.

Arthrite juvénile idiopathique systémique (AJIs)
RoActemra est indiqué pour le traitement de l'AJIs active chez les patients âgés de 12 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 12 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.

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

4.2 Posologie et mode d'administration

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Patients atteints d'ACG
La posologie recommandée est de 162 mg une fois par semaine, administrée par voie sous-cutanée, en association à une corticothérapie dégressive. Ce médicament peut être utilisé seul après l'arrêt des corticoïdes.
Tocilizumab ne doit pas être utilisé en monothérapie pour traiter une rechute aiguë (voir rubrique 4.4).

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

Patients atteints de PR et d'ACG

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

- Anomalies des enzymes hépatiques

Valeur des ALAT / ASAT	Conduite à tenir
> 1 à 3 × la limite supérieure de la normale (LSN)	Modifier la dose du DMARD (PR) ou des immunomodulateurs associés (ACG), si approprié. En cas d'augmentations persistantes dans cet intervalle, réduire la fréquence d'injection de tocilizumab à une injection toutes les 2 semaines 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 d'une injection par semaine ou toutes les deux semaines, en fonction de l'état clinique.
> 3 à 5 × LSN	Interrompre le traitement 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 (confirmées par des dosages répétés, voir rubrique 4.4), 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 par tocilizumab 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 d'une injection toutes les 2 semaines et l'augmenter à une injection par semaine, 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 d'une injection toutes les 2 semaines et l'augmenter à une injection par semaine, si l'état clinique le permet.
< 50 000	Arrêter le traitement.

Patients atteints de PR et d'ACG
Dose oubliée
Le patient doit être prévenu, qu'en cas d'oubli d'une injection sous-cutanée hebdomadaire de tocilizumab, il doit reprendre l'injection à la prochaine date préalablement programmée, afin de respecter un intervalle minimum de 7 jours entre 2 injections.
En cas d'injection sous-cutanée toutes les 2 semaines de tocilizumab, si le patient se rend compte de l'oubli dans les 7 jours suivant la date initialement prévue de l'injection, la dose oubliée doit être injectée immédiatement et les injections suivantes doivent être poursuivies aux dates initialement prévues.

Populations 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 ou modérée. Tocilizumab n'a pas été étudié chez les patients présentant une insuffisance rénale sévère (voir rubrique 5.2). Chez ces patients, la fonction rénale devra être étroitement surveillée.

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

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

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

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

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

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

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

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

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

- Anomalies des enzymes hépatiques

Valeur des ALAT / ASAT	Conduite à tenir
> 1 à 3 × 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 ou l'AJIp, la décision d'interrompre le traitement par tocilizumab en raison d'une anomalie des paramètres biologiques doit être basée sur l'évaluation médicale au cas par cas pour chaque patient.

- Diminution du nombre de neutrophiles

Nombre de neutrophiles (cellules × 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 ou l'AJIp, la décision d'interrompre le traitement par tocilizumab en raison d'une anomalie des paramètres biologiques doit être basée sur l'évaluation médicale au cas par cas pour chaque patient.

- Diminution du nombre de plaquettes

Numération plaquettaire (cellules /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 ou l'AJIp, la décision d'interrompre le traitement par tocilizumab en raison d'une anomalie des paramètres biologiques doit être basée sur l'évaluation médicale au cas par cas pour chaque patient.

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

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

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

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

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

Méthode d'administration
Ce médicament est utilisé par voie sous-cutanée.
Après une formation appropriée à la technique d'injection sous-cutanée, les patients peuvent s'auto-injecter ce médicament si leur médecin les considère aptes à le faire.
Le contenu (0,9 mL) d'un stylo prérempli doit être administré en totalité par injection sous-cutanée. Les sites d'injection recommandés (abdomen, cuisse et partie supérieure du bras) doivent être alternés et les injections ne doivent jamais être réalisées dans des grains de beauté, des cicatrices ou des zones où la peau est sensible, contusionnée, rouge, dure, ou non intacte.

Le stylo prérempli ne doit pas être agité.

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

4.3 Contre-indications

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

Infections sévères ou actives (voir rubrique 4.4).

4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

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

La forme pour administration sous-cutanée de RoActemra ne doit pas être administrée aux enfants atteints d'AJIs pesant moins de 10 kg.

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

Toutes indications

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

Tuberculose
Comme cela est recommandé pour les autres traitements biologiques, un dépistage de la tuberculose doit être effectué chez tous les patients avant de commencer un traitement par tocilizumab. Les patients présentant une tuberculose 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 et les parents/tuteurs des patients atteints d'AJIs ou d'AJIp devront être informés de la nécessité de consulter un médecin si des signes ou des symptômes évoquant une tuberculose (par exemple toux persistante, amaigrissement/perte de poids, fébricule) apparaissent pendant ou après le traitement par 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 chez les patients traités par tocilizumab (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, y compris des réactions anaphylactiques, ont été rapportées en association avec 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 de précédents traitements par tocilizumab, même lorsque ceux-ci ont reçu une prémédication par corticoïdes et antihistaminiques. Si une réaction anaphylactique ou toute autre réaction grave d'hypersensibilité apparaît, l'administration de tocilizumab doit être immédiatement arrêtée, un traitement adapté instauré, et le traitement par tocilizumab doit être définitivement arrêté.

Pathologie hépatique active et insuffisance hépatique
Le traitement par 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 d'un traitement doit être effectuée avec précaution chez les patients présentant des augmentations des ALAT ou ASAT > 1,5 × LSN. Chez les patients présentant une augmentation des ALAT ou ASAT > 5 × LSN, le traitement n'est pas recommandé.

Chez les patients atteints de PR, d'ACG, d'AJIp et d'AJIs, les ALAT/ASAT doivent être contrôlées toutes les 4 à 8 semaines pendant les 6 premiers mois du traitement et par la suite toutes les 12 semaines. Pour connaître les adaptations posologiques recommandées en fonction du taux des transaminases, y compris les règles d'arrêt du traitement par tocilizumab, voir rubrique 4.2. En cas d'augmentations des ALAT ou ASAT > 3 à 5 × LSN, 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 par tocilizumab n'est pas recommandée chez les patients présentant un nombre de neutrophiles inférieur à 2 000 × 10^6/L. L'instauration d'un 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 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 et d'ACG, les neutrophiles et les plaquettes doivent être contrôlés 4 à 8 semaines après le début du traitement, et par la suite conformément aux pratiques cliniques habituelles. Pour connaître les adaptations posologiques recommandées en fonction du nombre de neutrophiles et de plaquettes, voir rubrique 4.2.

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

Paramètres lipidiques
Des augmentations des paramètres lipidiques, notamment le cholestérol total, le LDL-cholestérol, le HDL-cholestérol et les triglycérides ont été observées chez des patients traités par 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 tous les patients, 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 avec 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, particulièrement les patients pédiatriques ou âgés, 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. L'utilisation de ce médicament n'est pas recommandée avec d'autres agents biologiques.

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

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, tocilizumab n'a pas été étudié chez des patients pendant un épisode de SAM actif.

Polysorbate 80(E 433)
Ce médicament contient 0,18 mg de polysorbate 80 dans chaque stylo prérempli de 162 mg/0,9 mL, ce qui équivaut à 0,2 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 de tocilizumab chez les patients atteints de PR. Chez les patients atteints d'ACG, aucun effet de la dose cumulée de corticoïdes n'a été observé sur l'exposition au 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 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 de 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 de 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

Tocilizumab 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
Le profil de sécurité est établi sur la base de 4 510 patients exposés à tocilizumab dans des essais cliniques ; la majorité de ces patients a participé à des essais sur la PR chez l'adulte (n = 4 009), tandis que les patients restants proviennent d'études sur l'ACG (n = 149), l'AJIp (n = 240) et l'AJIs (n = 112). Le profil de sécurité de tocilizumab demeure similaire et indifférencié d'une indication à l'autre.

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

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

Liste tabulée des effets indésirables
Les effets indésirables rapportés dans les essais cliniques et/ou depuis la commercialisation de tocilizumab sur la base de déclarations spontanées, de cas issus de la littérature et de cas issus d'essais non interventionnels sont listés dans le Tableau 1 et présentés par système organe classe MedDRA. Les catégories de fréquence correspondantes 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.

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

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, hypofibrinogénémie			
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			
Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales		Toux, dyspnée			
Affections gastro-intestinales		Douleur abdominale, ulcération buccale, gastrite	Stomatite, ulcère gastrique		
Affections hépatobiliaires				Lésion hépatique d'origine médicamenteuse, hépatite, ictère	Insuffisance hépatique
Affections de la peau et du tissu sous-cutané		Rash, prurit, urticaire		Syndrome de Stevens-Johnson[3]	
Affections du rein et des voies urinaires			Néphrolithiase		
Troubles généraux et anomalies au site d'administration	Réaction au site d'injection	Œdème périphérique, réaction d'hypersensibilité			
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.

Description de certains effets indésirables (voie sous-cutanée)

Patients atteints de PR
La sécurité de tocilizumab sous-cutané dans la PR a été étudiée au cours d'un essai multicentrique, contrôlé, en double aveugle, l'essai SC-I. L'essai SC-I était un essai de non infériorité comparant l'efficacité et la sécurité de tocilizumab 162 mg administré une fois par semaine *versus* tocilizumab 8 mg/kg toutes les 4 semaines par voie intraveineuse chez 1 262 patients atteints de PR. Tous les patients recevaient un ou plusieurs traitements de fond conventionnels non biologiques (DMARDs). Le profil de sécurité et l'immunogénicité observés pour tocilizumab administré par voie sous-cutanée ont été cohérents avec le profil de sécurité connu de tocilizumab intraveineux et aucun nouvel effet indésirable ou inattendu n'a été observé (voir le Tableau 1). Une fréquence plus élevée de réactions au site d'injection a été observée avec RoActemra sous-cutané *versus* le placebo sous-cutané (groupe RoActemra intraveineux).

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

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

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

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

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

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

Plaquettes
La surveillance biologique de routine n'a pas montré de diminution de la numération plaquettaire inférieure ou égal à 50 000/µL chez les patients recevant la dose sous-cutanée hebdomadaire de tocilizumab, au cours des 6 mois de l'essai clinique contrôlé SC-I.

Augmentation des transaminases hépatiques
Au cours de la surveillance biologique de routine pendant les 6 mois de l'essai clinique contrôlé SC-I, des augmentations des ALAT ou des ASAT ≥ 3 × LSN ont été observées chez respectivement 6,5 % et 1,4 % des patients recevant la dose sous-cutanée hebdomadaire de tocilizumab.

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

Patients atteints d'AJIs
Le profil de tolérance de tocilizumab par voie sous-cutanée a été étudié chez 51 patients pédiatriques (âgés de 1 à 17 ans) atteints d'une AJIs. En général, le type d'effets indésirables observés chez les patients atteints d'AJIs a été similaire à celui observé chez les patients atteints de PR (voir rubrique 4.8).

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

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

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

Anomalies des paramètres biologiques
Dans l'essai conduit en ouvert sur 52 semaines par voie sous-cutanée (WA28118), une diminution du nombre de neutrophiles en dessous de 1 000 × 10^6/L est survenue chez 23,5 % des patients traités par tocilizumab par voie sous-cutanée. Une diminution du nombre de plaquettes en dessous de 100 000 /µL a été mise en évidence chez 2 % des patients recevant tocilizumab par voie sous-cutanée. Une élévation des ALAT ou ASAT ≥ 3 × LSN est survenue respectivement chez 9,8 % et 4,0 % des patients traités par tocilizumab par voie sous-cutanée.

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

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

patients atteints d'AJIp traités par tocilizumab par voie sous-cutanée que chez les patients adultes atteints de PR.

Infections
Dans l'essai conduit avec tocilizumab par voie sous-cutanée, le taux d'infection chez les patients atteints d'AJIp traités par tocilizumab par voie sous-cutanée était comparable à celui des patients traités par tocilizumab par voie intraveineuse.

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Description de certains effets indésirables (voie intraveineuse)

Patients atteints de PR
La tolérance de tocilizumab a été analysée au cours de 5 essais de phase III en double aveugle, contrôlées et de leurs phases d'extension (voir rubrique 5.1).

La *population totale contrôlée* comprend tous les patients des phases en double-aveugle de chaque étude de la randomisation jusqu'à la première modification du schéma thérapeutique ou jusqu'à deux ans. La période contrôlée était de 6 mois pour 4 des essais et jusqu'à 2 ans pour 1 essai. Au cours des essais contrôlés en double-aveugle, 774 patients ont reçu tocilizumab à la posologie de 4 mg/kg en association avec le MTX, 1 870 patients ont reçu tocilizumab à la posologie de 8 mg/kg en association avec le MTX ou un autre DMARD et 288 patients ont reçu tocilizumab à la posologie de 8 mg/kg en monothérapie.

La *population totale exposée* inclut tous les patients ayant reçu au moins une dose de tocilizumab aussi bien dans la phase contrôlée en double-aveugle que dans la phase d'extension en ouvert des essais. Parmi les 4 009 patients de cette population, 3 577 ont reçu un traitement pendant au moins 6 mois, 3 296 pendant au moins un an, 2 806 ont reçu un traitement pendant au moins 2 ans et 1 222 pendant 3 ans.

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 pulmonaire ou extrapulmonaire, infections pulmonaires invasives, dont candidose, aspergillose, coccidioïdomycose et pneumocystose (pneumocystis jirovecii), pneumonie, cellulite, zona, gastro-entérite, diverticulite, septicémie et arthrite bactérienne. Des cas d'infections opportunistes ont également été rapportés.

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

Perforation gastro-intestinale
Pendant les 6 mois des 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 par voie intraveineuse, 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.

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 (vois 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 par voie intraveineuse. Aucune réaction indésirable n'a été observée.

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

5. PROPRIÉTÉS PHARMACOLOGIQUES

5.1 Propriétés pharmacodynamiques

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

Mécanisme d'action
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 sur tocilizumab dans la PR, une diminution rapide de la CRP, de la vitesse de sédimentation, de la concentration sérique de la protéine amyloïde A et du fibrinogène a été observée. En relation avec ses effets sur les marqueurs de la phase aiguë de l'inflammation, le traitement par 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.

Au cours de l'essai clinique WA28119 dans l'ACG, des diminutions rapides et similaires de la CRP et de la vitesse de sédimentation (VS) ont été observées parallèlement à de légères augmentations de la concentration corpusculaire moyenne en hémoglobine. Chez les sujets sains ayant reçu du tocilizumab à des posologies comprises entre 2 et 28 mg/kg par voie intraveineuse et entre 81 et 162 mg par voie sous-cutanée, le nombre

absolu de neutrophiles a diminué jusqu'à leur plus bas niveau entre 2 et 5 jours suivant l'administration. Par la suite, ce nombre est revenu à une valeur normale de manière dose-dépendante.

Les patients atteints de PR et d'ACG ont montré une diminution comparable (aux volontaires sains) du nombre absolu de neutrophiles après l'administration de tocilizumab (voir rubrique 4.8).

Voie sous-cutanée
Patients atteints de PR

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

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

Réponse clinique
L'essai SC-I a évalué des patients avec une PR active, modérée à sévère, ayant présenté une réponse clinique inadéquate à leur traitement, comprenant un ou plusieurs DMARDs ; 20 % des patients inclus présentaient une réponse inadéquate à au moins un anti-TNF. Dans l'étude SC-I, 1 262 patients ont été randomisés selon un rapport de 1:1 pour recevoir tocilizumab 162 mg une fois par semaine par voie sous-cutanée ou tocilizumab 8 mg/kg toutes les quatre semaines par voie intraveineuse en association avec un ou plusieurs traitements de fond conventionnels non biologiques (DMARDs). Le critère de jugement principal de l'étude était la différence de proportion de patients ayant atteint une réponse ACR20 à la semaine 24. Les résultats de l'essai SC-I sont présentés dans le Tableau 2.

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

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

DMARDs = traitements de fond conventionnels non biologiques
TCZ = tocilizumab
IV = intraveineuse
SC = sous-cutanée
a = population per protocole

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

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

Dans l'essai SC-II, l'inhibition de la progression des dommages structuraux articulaires a été évaluée par radiographie et exprimée par la variation par rapport à l'inclusion du score total moyen de Sharp modifié par van der Heijde (mTSS). L'inhibition de la progression des dommages structuraux a

été mise en évidence à la semaine 24 par un taux de progression radiographique significativement moindre chez les patients traités par tocilizumab sous-cutané *versus* placebo (mTSS moyen de 0,62 versus 1,23, p = 0,0149 (van Elteren). Ces résultats sont cohérents avec ceux observés chez les patients traités par tocilizumab intraveineux.

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

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

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

Voie sous-cutanée
Patients atteints d'AJIs

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

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

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

Voie sous-cutanée
Patients d'AJIp

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

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

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

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

Voie sous-cutanée
Patients atteints d'ACG

Efficacité clinique
L'essai WA28119 est un essai de supériorité de phase III, randomisé, multicentrique, contrôlé en double aveugle versus placebo, qui a évalué l'efficacité et la sécurité de tocilizumab chez les patients atteints d'ACG.

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

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

Tous les patients ont reçu un traitement de fond par corticoïde (prednisone). Chacun des groupes traités par tocilizumab et l'un des groupes traités

par placebo suivent un traitement dégressif prédéterminé de 26 semaines de prednisone, tandis que le second groupe traité par placebo suit un traitement dégressif prédéterminé de 52 semaines de prednisone, conçu pour être plus conforme avec la pratique standard.

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

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

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

SC = sous-cutanée

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

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

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

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

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

Dose cumulée de corticoïdes
La dose cumulée de prednisone à la semaine 52 a été significativement plus basse dans les deux groupes traités par tocilizumab par rapport aux deux groupes traités par placebo (Tableau 4). Dans une analyse séparée des patients ayant reçu de la prednisone de secours pour traiter une poussée d'ACG pendant les 52 premières semaines, la dose cumulée de prednisone était très variable. Les doses médianes pour les patients en échappement thérapeutique étaient respectivement de 3 129,75 mg et 3 847 mg dans les groupes traités par tocilizumab une fois par semaine et toutes les deux semaines. Ces deux doses sont nettement plus basses que celles mesurées dans les groupes traités par placebo en association à un traitement dégressif de 26 semaines et de 52 semaines de prednisone, qui sont respectivement de 4 023,5 mg et 5 389,5 mg.

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

	Placebo + traitement dégressif de 26 semaines de prednisone n = 50	Placebo + traitement dégressif de 52 semaines de prednisone n = 51	Tocilizumab 162 mg SC une fois par semaine + traitement dégressif de 26 semaines de prednisone n = 100	Tocilizumab 162 mg SC toutes les 2 semaines + traitement dégressif de 26 semaines de prednisone n = 49
Critère de jugement principal				
Rémission prolongée**** (groupes Tocilizumab vs Placebo+26)				
Répondeurs à la semaine 52, n (%)	7 (14 %)	9 (17,6 %)	56 (56 %)	26 (53,1 %)
Différence non corrigée en proportions (IC à 99,5 %)	N/A	N/A	42 %* (18,00 – 66,00)	39,06 %* (12,46 – 65,66)
Principal critère secondaire				
Rémission prolongée (groupes Tocilizumab vs Placebo+52)				
Répondeurs à la semaine 52, n (%)	7 (14 %)	9 (17,6 %)	56 (56 %)	26 (53,1 %)
Différence non corrigée en proportions (IC à 99,5 %)	N/A	N/A	38,35 %* (17,89 – 58,81)	35,41 %** (10,41 – 60,41)
Autres critères secondaires				
Délai avant la première poussée d'ACG[1] (groupes Tocilizumab vs Placebo+26)	N/A	N/A	0,23* (0,11 – 0,46)	0,28** (0,12 – 0,66)
HR (IC à 99 %)	N/A	N/A	0,39** (0,18 – 0,82)	0,48 (0,20 - 1,16)
Délai avant la première poussée d'ACG[1] (groupes Tocilizumab vs Placebo+52)			0,23*** (0,09 – 0,61)	0,42 (0,14 – 1,28)
HR (IC à 99 %)	N/A	N/A		
Délai avant la première poussée d'ACG[1] (Patients en rechute ; groupes Tocilizumab vs Placebo+26) HR (IC à 99 %)			0,36 (0,13 – 1,00)	0,67 (0,21 – 2,10)
Délai avant la première poussée d'ACG[1] (Patients en rechute; groupes Tocilizumab vs Placebo+52)	N/A	N/A		0,20*** (0,05 – 0,76)
HR (IC à 99 %)	N/A	N/A	0,25*** (0,09 – 0,70)	
Délai avant la première poussée d'ACG[1] (Patients nouvellement diagnostiqués ; groupes Tocilizumab vs Placebo + 26)				0,35 (0,09 – 1,42)
HR (IC à 99 %)			0,44 (0,14 – 1,32)	
Délai avant la première poussée d'ACG[1] (Patients nouvellement diagnostiqués ; groupes Tocilizumab vs Placebo + 52) HR (IC à 99 %)	N/A	N/A		
Dose cumulée de corticoïdes (mg) Médiane à la semaine 52 (groupes Tocilizumab vs Placebo + 26[2])	3 296,00	N/A	1 862,00*	1 862,00*
Médiane à la semaine 52 (groupes Tocilizumab vs Placebo + 52[2])	N/A	3 817,50	1 862,00*	1 862,00*
Critères exploratoires				
Taux annuel de rechute, Semaine 52§ Moyenne (ET)	1,74 (2,18)	1,30 (1,84)	0,41 (0,78)	0,67 (1,10)

* $p < 0,0001$
** $p < 0,005$ (seuil de significativité pour les tests de supériorité principaux et secondaires principaux)
***Valeur descriptive de $p < 0,005$
**** Poussée: réapparition des signes ou des symptômes de l'ACG et/ou VS ≥ 30 mm/h - Augmentation de la dose de prednisone requise
Rémission : absence de poussée et normalisation de la CRP
Rémission prolongée: rémission de la semaine 12 à la semaine 52 - Les patients doivent respecter la réduction progressive des doses de prednisone prévue par le protocole
[1] analyse du délai (en jours) entre la rémission clinique et la première poussée de la maladie

[2] les valeurs de p sont déterminées en utilisant une analyse Van Elteren pour les données non paramétriques
§ les analyses statistiques n'ont pas été réalisées
N/A = Non applicable
HR = Hazard Ratio
IC = Intervalle de Confiance
SC = sous-cutanée

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

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

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

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

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

Voie intraveineuse
Patients atteints de PR

Efficacité clinique
L'efficacité du tocilizumab sur le soulagement des signes et des symptômes de la PR a été évaluée au cours de cinq 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, tocilizumab a été administré par voie intraveineuse toutes les quatre semaines en monothérapie. Au cours des essais II, III et V, 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, 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. 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'étude et qui étaient randomisés dans le bras placebo + MTX, 86 % d'entre eux ont reçu en ouvert 8mg/kg de tocilizumab au cours de la 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 5). 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. Une diminution significative moyenne du score DAS28 par rapport à la valeur à l'inclusion (amélioration moyenne), comprises entre 3,1 et 3,4, a été observée chez les patients traités par tocilizumab, comparés au groupe contrôle (diminutions comprises entre 1,3 et 2,1). La proportion de patients ayant atteint une rémission DAS28 (DAS28 < 2,6) à 24 semaines a été significativement supérieure chez les patients recevant le tocilizumab (28 à 34 %) par rapport aux patients du groupe contrôle (1 à 12 %). Dans l'étude II, 65 % des patients ont atteint une rémission DAS28 < 2,6 à 104 semaines, contre 48 % à 52 semaines, et 33 % à 24 semaines.

Dans une analyse poolée des 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 5. 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 %						

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 6).

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 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 6. 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 (8 mg/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 7).

Tableau 7. 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
ADA = adalimumab
TCZ = tocilizumab

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 de 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 de tocilizumab et aucun nouvel effet indésirable, ni effet indésirable inattendu, n'a été observé (voir Tableau 1).

5.2 Propriétés pharmacocinétiques

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

Voie intraveineuse
Patients atteints de PR

Les propriétés pharmacocinétiques de 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 : à l'état d'équilibre l'ASC = 38 000 ± 13 000 h × µg/mL, la C_{min} = 15,9 ± 13,1 µg/mL et la C_{max} = 182 ± 50,4 µg/mL. 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} de 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} de 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 de tocilizumab s'aplatit à des posologies plus élevées, signifiant des gains d'efficacité plus faibles à chaque augmentation de la concentration, de sorte que des augmentations significatives de l'efficacité clinique n'aient pas été démontrées chez les patients traités avec 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).

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.

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

Linéarité
Les paramètres pharmacocinétiques de 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.

Voie sous-cutanée
Les propriétés pharmacocinétiques de 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 162 mg par voie sous-cutanée une fois par semaine, 162 mg par voie sous-cutanée toutes les deux semaines ou par 4 ou 8 mg/kg par voie intraveineuse toutes les quatre semaines pendant 24 semaines.

Les paramètres pharmacocinétiques de tocilizumab n'ont pas varié avec le temps. Avec la dose de 162 mg une fois par semaine, les valeurs moyennes attendues (± ET) de l'$ASC_{1\ semaine}$, de la C_{min} et de la C_{max} de tocilizumab à l'état d'équilibre étaient respectivement de 7 970 ± 3 432 µg × h/mL, 43,0 ± 19,8 µg/mL et 49,8 ± 21,0 µg/mL. Les ratios d'accumulation pour l'ASC, la C_{min} et la C_{max} étaient respectivement de 6,32, 6,30 et 5,27. L'état d'équilibre a été atteint après la semaine 12 pour l'ASC, la C_{min} et la C_{max}.

Avec la dose de 162 mg toutes les deux semaines, les valeurs moyennes attendues (± ET) de l'$ASC_{2\ semaines}$, de la C_{min} et de la C_{max} de tocilizumab à l'état d'équilibre étaient respectivement de 3 430 ± 2 660 µg × h/mL, 5,7± 6,8 µg/mL et 13,2 ± 8,8 µg/mL. Les ratios d'accumulation pour l'ASC, la C_{min} et la C_{max} étaient respectivement de 2,67, 6,02 et 2,12. L'état d'équilibre a été atteint après la semaine 12 pour l'ASC et la C_{min} et après la semaine 10 pour la C_{max}.

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

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

Voie sous-cutanée
Patients atteints d'AJIs

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

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

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

Paramètres pharmacocinétiques de Tocilizumab	162 mg toutes les semaines ≥ 30 kg	162 mg toutes les 2 semaines moins de 30 kg
C_{max} (µg/mL)	99,8 ± 46,2	134 ± 58,6
C_{min} (µg/mL)	79,2 ± 35,6	65,9 ± 31,3
$C_{moyenne}$ (µg/mL)	91,3 ± 40,4	101 ± 43,2
Accumulation C_{max}	3,66	1,88
Accumulation C_{min}	4,39	3,21
Accumulation $C_{moyenne}$ ou ASC_{τ} *	4,28	2,27

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

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

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

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

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

Voie sous-cutanée
Patients atteints d'AJIp

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Voie sous-cutanée
Patients atteints d'ACG

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

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

	Voie sous-cutanée	
Paramètre pharmacocinétique de tocilizumab	**162 mg toutes les deux semaines**	**162 mg une fois par semaine**
C_{max} (µg/mL)	19,3 ± 12,8	73 ± 30,4
C_{trough} (µg/mL)	11,1 ± 10,3	68,1 ± 29,5
$C_{moyenne}$ (µg/mL)	16,2 ± 11,8	71,3 ± 30,1
Accumulation C_{max}	2,18	8,88
Accumulation C_{trough}	5,61	9,59
Accumulation $C_{moyenne}$ ou ASC_{τ} *	2,81	10,91

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

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

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

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

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

4,5 jours après l'administration toutes les deux semaines.

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

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

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

Populations particulières
Insuffisance rénale
Aucun essai spécifique concernant les effets de l'insuffisance rénale sur les propriétés pharmacocinétiques de tocilizumab n'a été effectué. La plupart des patients de l'analyse pharmacocinétique de population dans les essais sur la PR et l'ACG présentaient une fonction rénale normale ou une insuffisance rénale légère. L'insuffisance rénale légère (clairance de la créatinine estimée calculée avec la formule de Cockcroft-Gault) n'a pas eu d'impact sur les propriétés pharmacocinétiques de tocilizumab.

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

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

Insuffisance hépatique
Aucun essai spécifique concernant l'effet de l'insuffisance hépatique sur les propriétés pharmacocinétiques de tocilizumab n'a été effectué.

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

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

5.3 Données de sécurité préclinique

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

Aucun essai de cancérogénicité n'a été effectué 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 proliférative n'a été observée au cours d'un essai de toxicité chronique de 6 mois menée chez le singe cynomolgus ou chez la souris déficiente en IL-6.

Les données non-cliniques disponibles ne suggèrent aucun effet sur la fertilité sous traitement par tocilizumab. Aucun effet sur les organes endocriniens et du système reproducteur n'a été mis en évidence au cours d'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. Tocilizumab 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 tocilizumab ne peut pas être exclue.

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

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

6. DONNÉES PHARMACEUTIQUES

6.1 Liste des excipients

L-Histidine (pour ajustement du pH)
Chlorhydrate de L-Histidine monohydraté (pour ajustement du pH)
L-Arginine/Chlorhydrate de L-Arginine
L-Méthionine
Polysorbate 80 (E 433)
Eau pour préparations injectables

6.2 Incompatibilités

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

6.3 Durée de conservation

3 ans

6.4 Précautions particulières de conservation

A conserver au réfrigérateur (entre 2 °C et 8 °C). Ne pas congeler. Une fois sorti du réfrigérateur, le stylo prérempli peut être conservé jusqu'à 2 semaines à une température ne dépassant pas 30°C.

Conserver le stylo prérempli dans l'emballage extérieur à l'abri de la lumière et de l'humidité.

La ou les dates et l'heure ou les heures de sortie de la boîte du réfrigérateur doivent être inscrites sur la boîte. Jeter le stylo s'il a été conservé une durée totale cumulée de 2 semaines en dehors du réfrigérateur. Ne pas utiliser de sources de chaleur externe telles que de l'eau chaude pour réchauffer le stylo prérempli.

6.5 Nature et contenu de l'emballage extérieur

RoActemra se présente sous la forme de 0,9 mL de solution dans une seringue préremplie (verre de type I) avec un dispositif de sécurité de l'aiguille contenant 162 mg de tocilizumab assemblée dans un stylo. La seringue est fermée par un système rigide de protection de l'aiguille (joint en élastomère avec une coque en polypropylène) et un bouchon-piston (caoutchouc butyle avec un revêtement de résine fluorée).

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

6.6 Précautions particulières d'élimination et manipulation

RoActemra est présenté en stylo prérempli à usage unique. Après avoir retiré le stylo prérempli du réfrigérateur, le stylo prérempli doit être amené à température ambiante (18 °C à 28 °C) en attendant 45 minutes avant de procéder à l'injection. Le stylo prérempli ne doit pas être secoué. Après avoir enlevé le capuchon, l'injection doit être débutée dans les 3 minutes, afin d'éviter que le médicament ne se dessèche et ne bloque l'aiguille. Si le stylo prérempli n'est pas utilisé dans les 3 minutes suivant le retrait du capuchon, vous devez le jeter dans un conteneur pour objets pointus et tranchants et utiliser un nouveau stylo prérempli.

Si, après avoir appuyé sur le bouton d'activation, l'indicateur violet ne bouge pas, vous devez jeter le stylo prérempli dans un conteneur pour objets pointus et tranchants. Ne pas essayer de réutiliser le stylo prérempli. Ne pas répéter l'injection avec un autre stylo prérempli. Contactez votre professionnel de santé pour obtenir de l'aide.

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

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

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

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

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

8. NUMÉROS D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

EU/1/08/492/009
EU/1/08/492/010

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/