

Neuilly, Novembre 2010

Objet : Lettre d'information destinée aux professionnels de santé relative au risque de réaction anaphylactique associée au tocilizumab (RoActemra®)

Madame, Monsieur, Cher Confrère,

En accord avec l'Agence européenne du médicament (EMA) et l'Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé (Afssaps), les laboratoires Roche et Chugai Pharma France souhaitent vous informer d'une nouvelle donnée de sécurité concernant RoActemra® (tocilizumab).

Résumé

- Un cas de réaction anaphylactique fatale a été rapporté chez un patient traité par RoActemra®.
- Les professionnels de santé doivent rester vigilants quant à l'apparition de signes d'hypersensibilité ou de réaction anaphylactique chez tous les patients recevant du tocilizumab, à la fois pendant et après son administration.
- Un traitement adapté doit pouvoir être mis en œuvre immédiatement en cas de survenue d'une réaction anaphylactique au cours du traitement par RoActemra®.
- Si une réaction anaphylactique ou toute autre réaction grave d'hypersensibilité / réaction grave liée à la perfusion apparaît,
 - la perfusion du tocilizumab doit être immédiatement arrêtée,
 - une prise en charge médicale adaptée doit être instaurée,
 - le traitement par tocilizumab doit être définitivement arrêté.

Information complémentaire sur cette donnée de sécurité

Un cas de réaction anaphylactique fatale a été rapporté chez un patient adulte, traité pour une polyarthrite rhumatoïde par tocilizumab (RoActemra®). Ce patient était également traité par prednisone et léflunomide. Lors de sa 4^e perfusion de tocilizumab, le patient a présenté un étourdissement et une baisse de la pression artérielle systolique conduisant à l'arrêt de la perfusion. La perfusion suivante de tocilizumab a été administrée après une prémédication par corticoïdes et antihistaminiques. Quelques instants après le début de la perfusion, le patient a présenté une sensation de vertige et une hypotension. Malgré une prise en charge médicale rapide, le patient est devenu apnéique et aréactif. Le patient est décédé dans les 24 heures suivant l'apparition de la réaction anaphylactique.

Des réactions d'hypersensibilité cliniquement significatives / réactions graves liées à la perfusion et nécessitant l'arrêt du traitement ont été rapportées chez 0,3 % de l'ensemble des patients traités par tocilizumab dans les essais cliniques.

Le Résumé des Caractéristiques du Produit (RCP) de RoActemra® a été actualisé afin de mettre à jour l'information sur les réactions d'hypersensibilité¹, comme suit :

.../...

1. La décision de la Commission européenne sur la mise en œuvre de ces modifications est en attente.

Rubrique 4.4 Mises en garde et précautions d'emploi

Réactions d'hypersensibilité

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

Rubrique 4.8 Effets indésirables

Le taux de réactions anaphylactiques (survenues chez un total de 6 patients sur 3 778, 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 13 patients sur 3 778 (soit 0,3 %) traités par tocilizumab au cours des études cliniques contrôlées et en ouvert. Ces réactions ont été généralement observées entre la deuxième et la cinquième perfusion de tocilizumab (voir rubrique 4.4). Une réaction anaphylactique d'évolution fatale a été rapportée lors d'un traitement par tocilizumab, après sa mise sur le marché (voir rubrique 4.4).

Nous vous rappelons que tout effet indésirable grave et/ou inattendu doit être signalé au Centre Régional de Pharmacovigilance dont vous dépendez (coordonnées disponibles sur le site Internet de l'Afssaps : www.afssaps.fr, ou dans le dictionnaire Vidal®).

Pour toute question ou information complémentaire sur les réactions anaphylactiques, ou autre réactions graves d'hypersensibilité associées à l'utilisation de RoActemra®, notre service d'Information Médicale et Pharmaceutique se tient à votre disposition au numéro suivant : 01.46.40.51.91

Nous vous prions de croire, Madame, Monsieur, Cher Confrère, en l'assurance de toute notre considération.

Dr Jérôme d'Enfert

*Directeur médical
Roche*

Dr Thierry Guillot

*Directeur médical
Chugai Pharma France*

ROACTEMRA® 20 mg/ml solution à diluer pour perfusion. COMPOSITION : Chaque ml de solution à diluer contient 20 mg de tocilizumab*. Chaque flacon contient 80 mg de tocilizumab* dans 4 ml (20 mg/ml). Chaque flacon contient 200 mg de tocilizumab* dans 10 ml (20 mg/ml). Chaque flacon contient 400 mg de tocilizumab* dans 20 ml (20 mg/ml). * anticorps monoclonal IgG1 humanisé dirigé contre le récepteur de l'interleukine-6 (IL-6) humaine, produit dans des cellules d'ovaire de hamster chinois (CHO) par technique de l'ADN recombinant. **Excipients :** Saccharose, polysorbate 80, phosphate disodique dodécahydraté, phosphate monosodique dihydraté, eau pour préparations injectables. Chaque flacon de 80 mg contient 0,10 mmol (2,21 mg) de sodium. Chaque flacon de 200 mg contient 0,20 mmol (4,43 mg) de sodium. Chaque flacon de 400 mg contient 0,39 mmol (8,85 mg) de sodium. **Aspect :** Solution transparente à opalescente, incolore à jaune pâle. **INDICATIONS THÉRAPEUTIQUES :** RoActemra, en association au méthotrexate (MTX), est indiqué pour le traitement de la polyarthrite rhumatoïde (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. **POSOLOGIE ET MODE D'ADMINISTRATION :** Le traitement doit être instauré par des professionnels de santé expérimentés dans le diagnostic et le traitement de la PR. La Carte de Surveillance du Patient devra être remise aux patients traités par RoActemra. **Posologie :** La posologie recommandée est de 8 mg/kg administrée une fois toutes les quatre semaines. Des doses supérieures à 800 mg par perfusion ne sont pas recommandées chez des sujets ayant un poids supérieur à 100 kg (voir Propriétés pharmacocinétiques) Des posologies supérieures à 1,2 g n'ont pas été évaluées dans les études cliniques (voir Propriétés pharmacodynamiques). **Adaptations posologiques en cas d'anomalies des paramètres biologiques (voir Mises en garde spéciales et précautions d'emploi).**

• **Anomalies des enzymes hépatiques**

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

• **Diminution du nombre de neutrophiles**

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

• **Diminution du nombre de plaquettes**

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

Populations spéciales : *Enfants :* RoActemra ne doit pas être utilisé chez l'enfant en dessous de 18 ans compte tenu de l'insuffisance de données concernant la sécurité et l'efficacité. *Patients âgés :* Aucun ajustement posologique n'est nécessaire chez les patients âgés de plus de 65 ans. *Insuffisance rénale :* Aucun ajustement posologique n'est nécessaire chez les patients présentant une insuffisance rénale légère. RoActemra n'a pas été étudié chez les patients présentant une insuffisance rénale modérée à sévère (voir Propriétés pharmacocinétiques). Chez ces patients, la fonction rénale devra être étroitement surveillée. *Insuffisance hépatique :* RoActemra n'a pas été étudié chez les patients présentant une insuffisance hépatique. Par conséquent, aucune recommandation posologique ne peut être proposée. **Méthode d'administration :** Après dilution, RoActemra doit être administré par perfusion intraveineuse d'une durée d'une heure. RoActemra doit être dilué pour atteindre un volume final de 100 ml à l'aide d'une solution de chlorure de sodium stérile apyrogène à 9 mg/ml (0,9 %) en respectant les règles d'asepsie. Pour plus d'informations sur la dilution, voir Précautions particulières d'élimination et manipulation. **CONTRE-INDICATIONS :** Hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients. Infections sévères ou actives (voir Mises en garde spéciales et précautions d'emploi). **MISES EN GARDE SPÉCIALES ET PRÉCAUTIONS D'EMPLOI : Infections :** Le traitement par RoActemra ne doit pas être instauré chez des patients atteints d'infections actives (voir Contre-indications). Si un patient développe une infection grave, l'administration de RoActemra doit être interrompue jusqu'à ce que celle-ci soit contrôlée (voir Effets indésirables). Les professionnels de santé doivent prendre toutes les précautions nécessaires avant d'utiliser RoActemra chez des patients présentant des antécédents d'infections chroniques ou récidivantes ou des pathologies sous-jacentes (par exemple, diverticulite, diabète) prédisposant aux infections. Il est recommandé de faire preuve de la plus grande vigilance vis-à-vis de la détection précoce des infections graves chez les patients recevant des traitements biologiques pour une PR modérée à sévère, dans la mesure où les signes et les symptômes d'inflammation aiguë peuvent être atténués, suite à la suppression de la réaction de phase aiguë. Les effets du tocilizumab sur la protéine C réactive (CRP), les neutrophiles et les signes et symptômes d'une infection doivent être pris en compte par le médecin lorsque celui-ci recherche une infection potentielle chez le patient. Il faut informer les patients qu'ils doivent contacter immédiatement leur médecin si un symptôme quelconque suggérant une infection se manifeste, afin de pouvoir procéder à une évaluation rapide et à l'administration du traitement approprié. **Tuberculose :** Comme cela est recommandé pour les autres traitements biologiques de la PR, un dépistage de la tuberculose doit être effectué avant de commencer un traitement par RoActemra. Les patients présentant une tuberculose latente doivent être traités par antituberculeux avant l'instauration du traitement par RoActemra. **Réactivation virale :** Des réactivations virales (par exemple virus de l'hépatite B) ont été rapportées sous avec des biothérapies prescrites dans le cadre d'une polyarthrite rhumatoïde. Dans les essais cliniques avec tocilizumab, les patients présentant ou ayant un antécédent d'hépatite virale ont été exclus. **Complications de diverticulite :** Des complications de diverticulite à type de perforation diverticulaire ont été rapportées peu fréquemment avec RoActemra (voir Effets indésirables). RoActemra doit être utilisé avec précaution chez les patients présentant des antécédents d'ulcération intestinale ou de diverticulite. Les patients manifestant des symptômes pouvant suggérer une diverticulite compliquée, par exemple une douleur abdominale, une hémorragie et/ou un trouble inexpliqué du transit intestinal avec fièvre doivent rapidement faire l'objet d'une évaluation afin d'identifier précocement une diverticulite, qui peut être associée à une perforation gastro-intestinale. **Réactions d'hypersensibilité :** Des réactions graves d'hypersensibilité ont été rapportées en association avec une perfusion de RoActemra (voir Effets indésirables). De telles réactions peuvent être plus sévères, voire potentiellement d'évolution fatale chez les patients qui ont présenté des réactions d'hypersensibilité lors des perfusions précédentes, même lorsque ceux-ci ont reçu une prémédication par corticoïdes et antihistaminiques. Un traitement adapté doit pouvoir être mis en œuvre immédiatement, en cas de survenue d'une réaction anaphylactique au cours du traitement par RoActemra. Si une réaction anaphylactique ou toute autre réaction grave d'hypersensibilité / réaction grave liée à la perfusion apparaît, la perfusion de RoActemra doit être immédiatement arrêtée et le traitement par RoActemra doit être définitivement arrêté. **Pathologie hépatique active et insuffisance hépatique :** Le traitement par RoActemra, en particulier lorsqu'il est administré en association avec le MTX, peut être associé à des augmentations des transaminases hépatiques. Par conséquent, toutes les précautions doivent être prises lorsqu'un traitement par RoActemra est envisagé chez des patients présentant une pathologie hépatique active ou une insuffisance hépatique (voir Posologie et mode d'administration et Effets indésirables). **Augmentation des transaminases hépatiques :** Au cours des études cliniques, des augmentations transitoires ou intermittentes, légères à modérées, des transaminases hépatiques ont été rapportées fréquemment lors du traitement par RoActemra, sans atteintes hépatiques (voir Effets indésirables).

Une augmentation de la fréquence de ces élévations a été observée lorsque des médicaments potentiellement hépatotoxiques (par exemple, MTX) ont été utilisés en association avec RoActemra. L'instauration d'un traitement par RoActemra doit être effectuée avec précaution chez les patients présentant des augmentations des ALAT ou ASAT > 1,5 x LSN. Chez les patients présentant une augmentation des ALAT ou ASAT > 5 x LSN, le traitement n'est pas recommandé. Les ALAT et 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, voir Posologie et mode d'administration. En cas d'augmentations des ALAT ou ASAT > 3 à 5 x LSN, confirmées par des dosages répétés, le traitement par RoActemra doit être interrompu. **Anomalies hématologiques** : Des diminutions du nombre de neutrophiles et de plaquettes sont survenues après un traitement par tocilizumab à la dose de 8 mg/kg associé au MTX (voir Effets indésirables). Le risque de neutropénie pourrait être plus élevé chez les patients précédemment traités par un anti-TNF. L'instauration d'un traitement par RoActemra doit être envisagée avec précaution chez les patients présentant des diminutions du nombre de neutrophiles (< 2 000 x 10⁶/l) ou de plaquettes (< 100 000/μl). Le traitement n'est pas recommandé chez les patients présentant un nombre de neutrophiles < 500 x 10⁶/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 RoActemra. 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 Posologie et mode d'administration. **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 Effets indésirables). 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. L'évaluation des paramètres lipidiques doit être effectuée 4 à 8 semaines après le début du traitement par RoActemra. Les patients doivent être contrôlés conformément aux recommandations de bonnes pratiques relatives à la prise en charge des dyslipidémies. **Affections neurologiques** : Les médecins doivent rester vigilants vis-à-vis des symptômes de maladie démyélinisante du système nerveux central (SNC). Le risque de démyélinisation du SNC avec RoActemra est actuellement inconnu. **Affections malignes** : Le risque de développement d'une affection maligne est augmenté chez les patients atteints de PR. Les médicaments immunomodulateurs peuvent augmenter le risque de développement d'une affection maligne. **Vaccinations** : Les vaccins vivants et les vaccins vivants atténués ne doivent pas être administrés simultanément à un traitement par RoActemra, dans la mesure où la sécurité clinique n'a pas été établie. **Risque cardio-vasculaire** : Les patients atteints de PR sont exposés à une augmentation des risques de troubles cardio-vasculaires, et seraient susceptibles de présenter des facteurs de risque (par exemple, hypertension, hyperlipidémie) qui dans ce cas feront l'objet d'une prise en charge selon les recommandations en vigueur. **Association avec les anti-TNF** : Il n'y a aucune expérience sur l'utilisation de RoActemra avec des anti-TNF ou d'autres traitements biologiques de la PR. L'utilisation de RoActemra n'est pas recommandée avec d'autres agents biologiques. **Sodium** : Ce médicament contient 1,17 mmol (ou 26,55 mg) de sodium par dose maximale de 1 200 mg. A prendre en compte chez les patients suivant un régime hyposodé strict. Les doses inférieures à 1025 mg de ce médicament contiennent moins de 1 mmol de sodium (23 mg), c'est-à-dire qu'elles sont essentiellement "sans sodium". **INTERACTIONS AVEC D'AUTRES MÉDICAMENTS ET AUTRES FORMES D'INTERACTIONS** : L'administration concomitante d'une dose unique de 10 mg/kg de tocilizumab en association avec du MTX à la dose de 10 à 25 mg une fois par semaine n'a eu aucun effet cliniquement significatif sur l'exposition au MTX. L'analyse pharmacocinétique de population n'a mis en évidence aucun effet du MTX, ni des anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS), ni des corticoïdes sur la clairance du tocilizumab. L'expression des isoenzymes hépatiques du CYP 450 est supprimée par des cytokines, comme l'IL-6, qui stimulent l'inflammation chronique. Par conséquent, l'expression des isoenzymes du CYP 450 peut être restaurée lors de la mise en place d'un traitement entraînant une inhibition puissante des cytokines, comme tocilizumab. Des études *in vitro* menées sur des cultures d'hépatocytes humains ont mis en évidence que l'IL-6 entraînait une réduction de l'expression des isoenzymes CYP1A2, CYP 2C9, CYP2C19 et CYP3A4. Tocilizumab normalise l'expression de ces isoenzymes. Dans une étude conduite chez des patients atteints de PR, les concentrations de simvastatine (CYP 3A4) ont diminué de 57 %, une semaine après l'administration d'une dose unique de tocilizumab. Ces concentrations de simvastatine étaient similaires ou légèrement plus élevées que celles observées chez des sujets sains. Lors de l'instauration ou lors de l'interruption d'un traitement par tocilizumab, les patients recevant des médicaments qui sont métabolisés par les isoenzymes CYP3A4, 1A2, ou 2C9 (par exemple, l'atorvastatine, les inhibiteurs calciques, la théophylline, la warfarine, 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. **FÉCONDITÉ, GROSSESSE ET ALLAITEMENT** : **Grossesse** : Il n'existe pas de données suffisamment pertinentes concernant l'utilisation du tocilizumab chez la femme enceinte. Une étude effectuée chez l'animal a mis en évidence une augmentation du risque d'avortement spontané / de mortalité embryonnaire et fœtale à des doses élevées (voir Données de sécurité préclinique). Le risque potentiel en clinique n'est pas connu. Les femmes en âge de procréer doivent utiliser une contraception efficace pendant le traitement et jusqu'à 3 mois après son arrêt. RoActemra ne doit pas être utilisé pendant la grossesse à moins d'une nécessité absolue. **Allaitement** : On ignore si le tocilizumab est excrété dans le lait maternel. L'excrétion du tocilizumab dans le lait n'a pas été étudié chez l'animal. Une décision concernant la poursuite ou l'interruption de l'allaitement ou la poursuite ou l'interruption du traitement par RoActemra doit être prise en tenant compte du bénéfice de l'allaitement pour l'enfant et de l'intérêt de RoActemra pour la mère. **EFFETS SUR L'APTITUDE À CONDUIRE DES VÉHICULES ET À UTILISER DES MACHINES** : Les effets sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines n'ont pas été étudiés. Cependant, des sensations vertigineuses ayant été fréquemment rapportées, les patients présentant de telles sensations doivent être avertis de ne pas conduire ni d'utiliser de machines tant que ces sensations n'ont pas disparu. **EFFETS INDÉSIRABLES** : La tolérance du tocilizumab a été analysée au cours de 4 études contrôlées *versus* placebo (études II, III, IV et V), d'une étude contrôlée *versus* MTX (étude I) et de leur phase d'extension (voir Propriétés pharmacodynamiques). La phase contrôlée en double-aveugle a duré 6 mois dans quatre études (études I, III, IV, V) et jusqu'à 2 ans dans une étude (étude II). Au cours des études contrôlées en double-aveugle, 774 patients ont reçu tocilizumab à la posologie de 4 mg/kg en association avec le MTX, 1 870 patients ont reçu tocilizumab à la posologie de 8 mg/kg en association avec le MTX ou un autre DMARD, et 288 patients ont reçu tocilizumab à la posologie de 8 mg/kg en monothérapie. La population exposée à long terme inclut tous les patients ayant reçu au moins une dose de tocilizumab aussi bien dans la phase contrôlée en double-aveugle que dans la phase d'extension en ouvert des études. Parmi les 4009 patients de cette population, 3577 ont reçu un traitement pendant au moins 6 mois, 3296 pendant au moins un an, 2806 ont reçu un traitement pendant au moins 2 ans et 1 222 pendant 3 ans. Les effets indésirables rapportés le plus fréquemment (c'est-à-dire survenus chez ≥ 5 % des patients traités par tocilizumab en monothérapie ou en association avec un DMARD) ont été les suivants : infections des voies respiratoires supérieures, rhinopharyngite, céphalées, hypertension et augmentation des ALAT. Les effets indésirables sont présentés dans le Tableau 1 par système organe classe et par fréquence, selon les catégories suivantes : très fréquent (≥ 1/10) ; fréquent (≥ 1/100, < 1/10) ; peu fréquent (≥ 1/1 000, < 1/100). Au sein de chaque groupe de fréquence, les effets indésirables sont présentés par ordre décroissant de gravité.

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

Système organe classe	Très fréquent	Fréquent	Peu fréquent
Infections et infestations	Infections des voies respiratoires supérieures	Cellulite, pneumonie, herpès labial, zona	Diverticulite
Affections gastro-intestinales		Douleur abdominale, ulcération buccale, gastrique	Stomatite, ulcère gastrique
Affections de la peau et du tissu sous-cutané		Rash, prurit, urticaire	
Affections du système nerveux		Céphalées, sensations vertigineuses	
Investigations		Augmentation des transaminases hépatiques, prise de poids	Augmentation de la bilirubine totale
Affections vasculaires		Hypertension	
Affections hématologiques et du système lymphatique		Leucopénie, neutropénie	
Troubles du métabolisme et de la nutrition		Hypercholestérolémie	Hypertriglycéridémie
Troubles généraux et anomalies au site d'administration		Œdème périphérique, réactions d'hypersensibilité	
Affections oculaires		Conjonctivite	
Troubles respiratoires, thoraciques et médiastinaux		Toux, dyspnée	
Troubles rénaux			Néphrolithiase
Troubles endocriniens			Hypothyroïdisme

Infections : Au cours des six mois des études contrôlées, le taux global d'infections rapportées avec tocilizumab 8 mg/kg plus DMARD a été de 127 événements pour 100 patients-années, par rapport à 112 événements pour 100 patients-années dans le groupe placebo plus DMARD. Dans la population exposée à long terme, le taux d'infections global avec RoActemra a été de 108 événements pour 100 patients-années. Au cours des six mois des études cliniques contrôlées, le taux d'infections graves avec tocilizumab 8 mg/kg plus DMARD a été de 5,3 événements pour 100 patients-années par rapport à 3,9 événements pour 100 patients-années dans le groupe placebo plus DMARD. Dans l'étude en monothérapie, le taux d'infections graves a été de 3,6 événements pour 100 patients-années dans le groupe tocilizumab et de 1,5 événements pour 100 patients-années dans le groupe MTX. Dans la population exposée à long terme, le taux global d'infections graves (bactériennes, virales et fongiques) a été de 4,7 événements pour 100 patients-années. Les infections graves rapportées, dont certaines d'issue fatale, ont été les suivantes : pneumonie, cellulite, zona, gastro-entérite, diverticulite, septicémie et arthrite bactérienne. Des cas d'infections opportunistes ont été rapportés.

Perforation Gastro-intestinale : Pendant les six mois des études cliniques contrôlées, le taux global de perforation gastro-intestinale a été de 0,26 événements pour 100 patients-années sous tocilizumab. Dans la population exposée à long terme, le taux global de perforation gastro-intestinale a été de 0,28 événements pour 100 patients-années. Les cas de perforation gastro-intestinale sous tocilizumab ont été principalement rapportés comme complications de diverticulite, notamment péritonite purulente généralisée, perforation gastro-intestinale basse, fistule et abcès. **Réactions liées à la perfusion** : Au cours des six mois des études cliniques contrôlées, des événements indésirables associés à la perfusion (événements survenus pendant ou dans les 24 heures suivant la perfusion) ont été rapportés chez 6,9 % des patients du groupe tocilizumab 8 mg/kg plus DMARD et 5,1 % des patients dans le groupe placebo plus DMARD. Les événements rapportés au cours de la perfusion ont été principalement des épisodes d'hypertension ; les événements rapportés au cours des 24 heures suivant la fin d'une perfusion ont été des céphalées et des réactions cutanées (rash, urticaire). Ces événements n'ont pas entraîné de modifications du traitement. Le taux de réactions anaphylactiques (survenues chez un total de 6 patients sur 3 778, 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 13 patients sur 3 778 (soit 0,3 %) traités par tocilizumab au cours des études cliniques contrôlées et en ouvert. Ces réactions ont été généralement observées entre la deuxième et la cinquième perfusion de tocilizumab (voir Mises en garde spéciales et précautions d'emploi). Une réaction anaphylactique d'évolution fatale a été rapportée lors d'un traitement par tocilizumab, après sa mise sur le marché (voir Mises en garde spéciales et précautions d'emploi).

Immunogénicité : La présence d'anticorps anti-tocilizumab a été recherchée chez un total de 2 876 patients au cours des études cliniques contrôlées à six mois. Quarante-six patients (1,6 %) ont développé des anticorps anti-tocilizumab, parmi lesquels 6 ont présenté une réaction d'hypersensibilité médicalement significative ayant entraîné l'arrêt définitif du traitement chez 5 d'entre eux. Trente patients (1,1 %) ont développé des anticorps neutralisants. **Anomalies hématologiques** : **Neutrophiles** : Au cours des six mois des études cliniques contrôlées, une diminution du nombre de neutrophiles inférieure à $1000 \times 10^9/l$ 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 $< 1000 \times 10^9/l$ ont développé cet effet indésirable dans les 8 semaines ayant suivi le début du traitement. Des diminutions inférieures à $500 \times 10^9/l$ ont été rapportées chez 0,3 % des patients recevant tocilizumab 8 mg/kg plus DMARD. Aucune relation n'a été établie entre la diminution des neutrophiles et la survenue d'infections graves. 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 six mois des études cliniques contrôlées. **Plaquettes** : Au cours des six mois des études cliniques contrôlées, une diminution de la numération plaquettaire inférieure à $100000 /\mu l$ a été mise en évidence chez 1,7 % des patients recevant tocilizumab 8 mg/kg plus DMARD par rapport à moins de 1 % des patients sous placebo plus DMARD. Ces diminutions sont survenues sans événements hémorragiques associés. Pendant la phase contrôlée en double-aveugle et la période d'exposition à long terme, le mode et l'incidence de diminution du nombre de plaquettes sont restés similaires à ce qui a été observé pendant les six mois des études cliniques contrôlées. **Augmentation des transaminases hépatiques** : Au cours des six mois des études cliniques contrôlées, des augmentations transitoires des ALAT et ASAT $> 3 \times$ LSN ont été observées chez 2,1 % des patients traités par tocilizumab 8 mg/kg par rapport à 4,9 % des patients sous MTX et chez 6,5 % des patients ayant reçu tocilizumab 8 mg/kg plus DMARD, par rapport à 1,5 % des patients sous placebo plus DMARD. L'adjonction de médicaments potentiellement hépatotoxiques (par exemple, MTX) au tocilizumab en monothérapie a majoré la fréquence de ces augmentations. Des élévations des ALAT et ASAT $> 5 \times$ LSN ont été constatées chez 0,7 % des patients recevant tocilizumab en monothérapie et chez 1,4 % des patients traités par tocilizumab plus DMARD. La majorité de ces patients ont interrompu définitivement le traitement par tocilizumab. Ces augmentations n'ont pas été associées à une élévation cliniquement significative de la bilirubine conjuguée, ni à des signes cliniques d'hépatite ou d'insuffisance hépatique. L'incidence de bilirubine non conjuguée, au-delà de la limite supérieure de la normale, est de 6,2 % chez les patients traités avec 8 mg/kg de tocilizumab. 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 six mois des études cliniques contrôlées. **Paramètres lipidiques** : Au cours de la phase contrôlée de six mois des études cliniques, des élévations des paramètres lipidiques, tels que cholestérol total, triglycérides, LDL-cholestérol et/ou HDL-cholestérol, ont été rapportées fréquemment. Environ 24 % des patients recevant RoActemra dans les études cliniques ont présenté des élévations prolongées du cholestérol total $\geq 6,2$ mmol/l, et 15 % ont présenté une élévation prolongée du LDL-cholestérol $\geq 4,1$ mmol/l. Les augmentations des paramètres lipidiques ont répondu à un traitement par hypolipémiant. Pendant la phase contrôlée en double-aveugle et la période d'exposition à long terme, le mode et l'incidence de l'élévation des paramètres lipidiques sont restés similaires à ce qui a été observé pendant les six mois des études cliniques contrôlées. **Affections malignes** : Les données cliniques sont insuffisantes pour évaluer l'incidence potentielle des affections malignes après une exposition au tocilizumab. Des évaluations de tolérance à long terme sont en cours.

SURDOSAGE : Les données disponibles sont limitées sur le surdosage par RoActemra. Un cas de surdosage accidentel a été rapporté, au cours duquel un patient atteint de myélome multiple a reçu une dose unique de 40 mg/kg. Aucune réaction indésirable n'a été observée. Aucune réaction indésirable grave n'a été observée chez des volontaires sains ayant reçu des doses uniques allant jusqu'à 28 mg/kg, bien qu'une neutropénie limitant la dose ait été observée.

PROPRIÉTÉS PHARMACODYNAMIQUES : Classe pharmacothérapeutique : Immunosuppresseurs, Inhibiteurs d'interleukine ; Code ATC : L04AC07. **Mécanisme d'action** : Le tocilizumab se lie de manière spécifique aux récepteurs solubles et membranaires de l'IL-6 (sIL 6R et mIL 6R). Il a été démontré que le tocilizumab inhibe la transmission du signal médié par les récepteurs sIL 6R et mIL 6R. L'IL-6 est une cytokine pro-inflammatoire pléiotrope produite par un grand nombre de types cellulaires notamment les lymphocytes T et B, les monocytes et les fibroblastes. L'IL-6 participe à différents processus physiologiques, tels que l'activation des lymphocytes T, l'induction de la sécrétion d'immunoglobulines, l'induction de la synthèse des protéines hépatiques de la phase aiguë de l'inflammation et la stimulation de l'hématopoïèse. Le rôle de l'IL-6 a été mis en évidence dans la pathogenèse d'un certain nombre de maladies, notamment les affections inflammatoires, l'ostéoporose et les néoplasies. Au cours des études cliniques sur tocilizumab, une diminution rapide de la CRP, de la vitesse de sédimentation et de la concentration sérique de la protéine amyloïde A a été observée. En relation avec ses effets sur les marqueurs de la phase aiguë de l'inflammation, le traitement par tocilizumab a été associé à une diminution du nombre de plaquettes en restant dans les valeurs normales. Les augmentations des concentrations en hémoglobine observées s'expliquent par le fait que tocilizumab diminue les effets induits par l'IL-6 sur la production d'hepcidine, et augmente ainsi la disponibilité du fer. Chez les patients traités par tocilizumab, la normalisation du taux de CRP a été constatée dès la 2^{ème} semaine et maintenue tout au long du traitement. Chez les sujets sains ayant reçu du tocilizumab à des posologies comprises entre 2 et 28 mg/kg, le nombre absolu de neutrophiles a diminué jusqu'à leur plus bas niveau entre 3 et 5 jours suivant l'administration. Par la suite, ce nombre est revenu à une valeur normale de manière dose-dépendante. Les patients atteints de polyarthrite rhumatoïde ont démontré une évolution similaire du nombre absolu de neutrophiles après l'administration du tocilizumab (voir Effets indésirables). **Efficacité clinique** : L'efficacité du tocilizumab sur le soulagement des signes et des symptômes de la PR a été évaluée au cours de cinq études multicentriques randomisées en double aveugle. Les études I à V ont inclus des patients âgés d'au moins 18 ans présentant une PR active diagnostiquée selon les critères du Collège américain de rhumatologie (*American College of Rheumatology*, ACR), et qui présentaient au moins huit articulations douloureuses et six articulations gonflées à l'inclusion. Dans l'étude I, le tocilizumab a été administré par voie intraveineuse toutes les quatre semaines en monothérapie. Au cours des études II, III et V, le tocilizumab a été administré par voie intraveineuse toutes les quatre semaines en association avec le MTX et comparé à l'association d'un placebo et du MTX. Dans l'étude IV, le tocilizumab a été administré par voie intraveineuse toutes les 4 semaines en association avec un autre DMARD et comparé à un placebo associé à un autre DMARD. Le critère de jugement principal de chacune des cinq études a été la proportion de patients atteignant une réponse ACR 20 à la semaine 24. L'étude I a évalué 673 patients n'ayant pas été traités par MTX au cours des six mois précédant la randomisation, et n'ayant pas interrompu un précédent traitement par MTX à la suite d'effets toxiques cliniquement importants ou d'une absence de réponse. La majorité des patients (67 %) étaient naïfs de MTX. Le tocilizumab a été administré toutes les quatre semaines en monothérapie à la posologie de 8 mg/kg. Le groupe de comparaison a reçu le MTX toutes les semaines (augmentation posologique de 7,5 mg à une dose maximale de 20 mg une fois par semaine au cours d'une période de huit semaines). L'étude II, d'une durée de deux ans, comportant des analyses programmées aux semaines 24, 52, et 104, a évalué 1 196 patients ayant présenté une réponse clinique inadéquate au MTX. Les posologies de 4 ou 8 mg/kg de tocilizumab ou un placebo ont été administrés toutes les quatre semaines en aveugle pendant 52 semaines en association avec une dose stable de MTX (10 mg à 25 mg une fois par semaine). Après la semaine 52, tous les patients pouvaient recevoir en ouvert la posologie de 8 mg/kg de tocilizumab. Parmi les patients qui ont terminé l'étude et qui étaient randomisés dans le bras placebo + MTX, 86 % d'entre eux ont reçu en ouvert 8 mg/kg de tocilizumab au cours de la 2^{ème} année. Le critère de jugement principal à la semaine 24 a été la proportion de patients ayant atteint une réponse ACR 20. À la semaine 52 et à la semaine 104, les critères

de jugement principaux ont été la prévention des lésions articulaires et l'amélioration des capacités fonctionnelles. L'étude III a évalué 623 patients ayant présenté une réponse clinique inadéquate au MTX. Les posologies de 4 ou 8 mg/kg de tocilizumab ou un placebo ont été administrés toutes les quatre semaines, en association avec une dose stable de MTX (10 mg à 25 mg une fois par semaine). L'étude IV a évalué 1 220 patients ayant présenté une réponse inadéquate à un ou plusieurs DMARDs. Une posologie de 8 mg/kg de tocilizumab ou un placebo a été administré toutes les quatre semaines en association avec une dose stable de DMARD. L'étude V a évalué 499 patients qui avaient présenté une réponse clinique inadéquate ou qui étaient intolérants à un ou plusieurs antagonistes du facteur de nécrose tumorale (anti-TNF). Le traitement par anti-TNF a été interrompu avant la randomisation. Les posologies de 4 ou 8 mg/kg de tocilizumab ou un placebo ont été administrés toutes les quatre semaines en association avec une dose stable de MTX (10 mg à 25 mg une fois par semaine). **Réponse clinique :** Dans toutes les études, les patients traités par tocilizumab à la posologie de 8 mg/kg ont présenté des taux de réponse ACR 20, 50 et 70 statistiquement significativement supérieurs à ceux rapportés avec le groupe contrôle à 6 mois (Tableau 2). Dans l'étude I, la supériorité du tocilizumab 8 mg/kg a été démontrée par rapport au MTX utilisé comme comparateur actif. L'effet thérapeutique a été similaire chez les patients indépendamment du facteur rhumatoïde, de l'âge, du sexe, de la race, du nombre de traitements précédents ou de l'état de la maladie. Le délai d'apparition de la réponse a été rapide (dès la 2^{ème} semaine) et l'amplitude de la réponse a continué à augmenter au cours du traitement. Des réponses durables et continues ont été observées pendant plus de 3 ans dans les études d'extension en ouvert en cours I- V. Chez les patients traités par tocilizumab 8 mg/kg, des améliorations significatives ont été constatées pour toutes les composantes individuelles de la réponse ACR, notamment : nombre d'articulations douloureuses et gonflées ; évaluation globale par le patient et par le médecin ; scores de handicap fonctionnel ; évaluation de la douleur et CRP, par rapport aux patients recevant le placebo plus MTX ou d'autre DMARD dans toutes les études. Les patients des études I à V avaient un score d'activité de la maladie (DAS28) moyen compris entre 6,5 et 6,8 à l'inclusion. Des diminutions significatives moyennes du score DAS28 par rapport à la valeur à l'inclusion, comprises entre - 3,1 et - 3,4, ont été observées chez les patients traités par tocilizumab, comparés au groupe contrôle (diminutions comprises entre - 1,3 et -2,1). La proportion de patients ayant atteint une rémission DAS28 (DAS28 < 2,6) à 24 semaines a été significativement supérieure chez les patients recevant le tocilizumab (28 à 34 %) par rapport aux patients du groupe contrôle (1 à 12 %). Dans l'étude II, 65% des patients ont atteint une rémission DAS28 < 2,6 à 104 semaines, contre 48 % à 52 semaines, et 33 % à 24 semaines. Dans une analyse poolée des études II, III et IV, les proportions de patients ayant atteint une réponse ACR 20, 50 ou 70 ont été significativement supérieures (respectivement 59 % contre 50 %, 37 % contre 27 %, et 18 % contre 11 %) dans le groupe du tocilizumab 8 mg/kg plus DMARD par rapport au groupe traité par le tocilizumab 4 mg/kg plus DMARD (p < 0,03). De même, la proportion de patients ayant atteint une rémission selon le score DAS28 (DAS28 < 2,6) a été significativement supérieure (respectivement 31 % contre 16 %) chez les patients recevant le tocilizumab 8 mg/kg plus DMARD par rapport aux patients recevant le tocilizumab 4 mg/kg plus DMARD (p < 0,0001).

Tableau 2. Réponses ACR lors des études contrôlées versus placebo / MTX / DMARD (% de patients)

Semaine	Étude I AMBITION		Étude II LITHE		Étude III OPTION		Étude IV TOWARD		Étude V RADIATE	
	TCZ 8 mg/kg N = 286	MTX N = 284	TCZ 8 mg/kg + MTX N = 398	PBO+ MTX N = 393	TCZ 8 mg/kg + MTX N = 205	PBO+ MTX N = 204	TCZ 8 mg/kg + DMARD N = 803	PBO+ DMARD N = 413	TCZ 8 mg/kg + MTX N = 170	PBO+ MTX 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 < 0,05, TCZ vs PBO + MTX / DMARD

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

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

Réponse clinique majeure : Après 2 ans de traitement avec tocilizumab + MTX, 14 % des patients ont atteint une réponse clinique majeure (maintien d'une réponse ACR70 pendant 24 semaines ou plus). **Réponse radiographique :** Dans l'étude II, chez les patients ayant présenté une réponse inadéquate au MTX, la réduction de la progression des dommages structuraux articulaires a été évaluée par radiographie et exprimée par le changement du score total de Sharp modifié par Genant et ses composants, le score d'érosion et le score de pincement articulaire. La réduction de la progression des dommages structuraux articulaires a été mise en évidence par un taux de progression radiographique significativement moindre chez les patients traités par tocilizumab comparé au groupe contrôle (Tableau 3). Durant la phase d'extension en ouvert de l'étude II, l'inhibition de la progression des dommages structuraux articulaires chez les patients traités par tocilizumab + MTX a été maintenue durant la 2^{ème} année de traitement. La variation moyenne du score total de Sharp-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 3. Changements radiographiques moyens au cours des 52 semaines de l'étude II

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

PBO - Placebo

MTX - Méthotrexate

TCZ - Tocilizumab

* - p ≤ 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 RoActemra par rapport aux patients ayant reçu des DMARDs. Au cours de la phase en ouvert de l'étude II, l'amélioration de la capacité fonctionnelle

a été maintenue jusqu'à 2 ans. A la semaine 52, la variation moyenne du HAQ-DI a été de -0,58 dans le bras tocilizumab 8 mg/kg + MTX, par rapport à -0,39 dans le bras placebo + MTX. La variation moyenne du HAQ-DI a été maintenue jusqu'à la semaine 104 dans le bras tocilizumab 8 mg/kg + MTX (-0,61). **Concentration en hémoglobine** : Des augmentations statistiquement significatives des concentrations en hémoglobine ont été observées avec tocilizumab par rapport aux DMARDs ($p < 0,0001$) à la semaine 24. Les concentrations moyennes en hémoglobine ont augmenté dès la 2^{ème} semaine, et sont restées dans la limite de la normale jusqu'à la 24^{ème} semaine. **PROPRIÉTÉS PHARMACOCINÉTIQUES** : Les propriétés pharmacocinétiques du tocilizumab ont été déterminées à l'aide d'une analyse pharmacocinétique de population menée sur une base de données regroupant 1 793 patients atteints de PR traités par une perfusion d'une durée d'une heure de tocilizumab aux posologies de 4 et 8 mg/kg administrées toutes les 4 semaines pendant 24 semaines. Les paramètres suivants (valeurs moyennes attendues \pm SD) sont valables pour une dose de 8 mg/kg de tocilizumab administrée toutes les 4 semaines : à l'état d'équilibre l'AUC = $35\ 000 \pm 15\ 500$ h μ g/ml, la C_{\min} = $9,74 \pm 10,5$ μ g/ml et la C_{\max} = $183 \pm 85,6$ μ g/ml. Les ratios d'accumulation pour l'AUC et la C_{\max} ont été faibles, respectivement de 1,22 et 1,06. Le ratio d'accumulation a été supérieur pour la C_{\min} (2,35), ce qui était attendu compte tenu de la contribution de la clairance non linéaire à des concentrations plus faibles. L'état d'équilibre a été atteint après la première administration pour la C_{\max} , et après 8 et 20 semaines respectivement pour l'AUC et la C_{\min} . L'AUC, la C_{\min} et la C_{\max} du tocilizumab ont augmenté avec l'augmentation de poids. Pour un poids ≥ 100 kg, la valeur moyenne attendue (\pm SD) à l'état d'équilibre de l'AUC, la C_{\min} et la C_{\max} du tocilizumab étaient respectivement de $55\ 500 \pm 14\ 100$ μ g.h/ml, $19,0 \pm 12,0$ μ g/ml et 269 ± 57 μ g/ml ; ce qui est plus élevé que les valeurs moyennes observées dans la population de patients (AUC = $35\ 000 \pm 15\ 500$ μ g.h/ml, C_{\min} = $9,74 \pm 10,5$ μ g/ml et C_{\max} = $183 \pm 85,6$ μ g/ml). La courbe de dose-réponse du tocilizumab s'aplatit à des posologies plus élevées, signifiant des gains d'efficacité plus faibles à chaque augmentation de la concentration du tocilizumab, de sorte que des augmentations significatives de l'efficacité clinique n'aient pas été démontrées chez les patients traités avec du tocilizumab à une posologie supérieure à 800 mg. En conséquence, des doses supérieures à 800 mg par perfusion ne sont pas recommandées (voir Posologie et mode d'administration). **Distribution** : Chez les patients atteints de PR, le volume central de distribution a été de 3,5 l, le volume périphérique de distribution a été de 2,9 l, ce qui a conduit à un volume de distribution à l'état d'équilibre de 6,4 l. **Élimination** : Après l'administration intraveineuse, le tocilizumab est éliminé de la circulation de manière biphasique. La clairance totale du 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 12,5 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 14 à 8 jours au fur et à mesure que les concentrations diminuent entre deux perfusions. **Linéarité** : Les paramètres pharmacocinétiques du tocilizumab n'ont pas changé avec le temps. Une augmentation non proportionnelle à la dose de l'AUC et de la C_{\min} a été observée pour les posologies de 4 et 8 mg/kg administrées toutes les 4 semaines. La C_{\max} a augmenté proportionnellement à la dose. À l'état d'équilibre, l'AUC et la C_{\min} attendues ont été respectivement 2,7 fois et 6,5 fois supérieures avec 8 mg/kg par rapport à la posologie de 4 mg/kg. **Populations spéciales** : **Insuffisance rénale** : Aucune étude spécifique concernant les effets de l'insuffisance rénale sur les propriétés pharmacocinétiques du tocilizumab n'a été effectuée. La plupart des patients de l'analyse pharmacocinétique de population présentaient une fonction rénale normale ou une insuffisance rénale légère. L'insuffisance rénale légère (clairance de la créatinine calculée avec la formule de Cockcroft-Gault < 80 ml/mn et ≥ 50 ml/min) n'a pas eu d'impact sur les propriétés pharmacocinétiques de tocilizumab. **Insuffisance hépatique** : Aucune étude spécifique concernant l'effet de l'insuffisance hépatique sur les propriétés pharmacocinétiques du tocilizumab n'a été effectuée. **Age, sexe et ethnicité** : Les analyses pharmacocinétiques de population menées chez les patients adultes atteints de PR ont montré que l'âge, le sexe et l'origine ethnique n'affectaient pas les propriétés pharmacocinétiques du tocilizumab. **DONNÉES DE SÉCURITÉ PRÉCLINIQUES** : Les données non cliniques issues des études conventionnelles de pharmacologie de sécurité, de toxicologie en administration répétée et de génotoxicité, n'ont pas révélé de risque particulier pour l'homme. Aucune étude de cancérogénicité n'a été effectuée car les anticorps monoclonaux IgG1 ne sont pas considérés comme ayant un potentiel carcinogène intrinsèque. Les données non-cliniques disponibles ont montré l'effet de l'IL-6 sur la progression maligne et sur la résistance à l'apoptose de différents types de cancers. Ces données ne suggèrent pas l'existence d'un risque pour l'apparition ou la progression d'un cancer sous traitement par tocilizumab. En outre, aucune lésion proliférative n'a été observée au cours d'une étude de toxicité chronique de 6 mois menée chez le singe cynomolgus ou chez la souris déficiente en IL-6. Les données non-cliniques disponibles ne suggèrent aucun effet sur la fertilité sous traitement par tocilizumab. Aucun effet sur les organes endocriniens et du système reproducteur n'a été mis en évidence au cours d'une étude de toxicité chronique sur 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 nocif 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 à la suite d'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 placebo 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 cette observation et le tocilizumab ne peut pas être exclue. **INCOMPATIBILITÉS** : Ce médicament ne doit pas être mélangé avec d'autres médicaments à l'exception de ceux mentionnés dans la rubrique Précautions particulières d'élimination et manipulation. **CONSERVATION : Flacon avant ouverture** : 30 mois **Produit dilué** : Après dilution, la solution pour perfusion préparée est physiquement et chimiquement stable dans une solution de chlorure de sodium à 9 mg/ml (0,9 %) à 30 °C pendant 24 heures. D'un point de vue microbiologique, la solution pour perfusion préparée doit être utilisée immédiatement. Si elle n'est pas utilisée immédiatement, la durée et les conditions de conservation avant l'utilisation relèvent de la responsabilité de l'utilisateur et ne devraient normalement pas dépasser 24 heures entre 2 °C et 8 °C, sauf si la dilution a été effectuée sous des conditions aseptiques contrôlées et validées. RoActemra se présente sous la forme d'une solution à diluer stérile qui ne comporte pas de conservateur. Conserver le(s) flacon(s) au réfrigérateur (entre 2 °C et 8 °C). Ne pas congeler. Conserver le(s) flacon(s) dans l'emballage extérieur à l'abri de la lumière. **PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES D'ÉLIMINATION ET MANIPULATION** : **Instructions pour la dilution avant l'administration** : Les médicaments en administration parentérale doivent être inspectés visuellement afin de mettre en évidence la présence de particules ou d'un changement de coloration avant l'administration. Seules les solutions qui sont transparentes à opalescentes, incolores à jaune pâle et sans particules visibles doivent être diluées. Retirer de la poche de perfusion de 100 ml, un volume de solution de chlorure de sodium à 9 mg/ml (0,9 %) stérile et apyrogène, identique au volume nécessaire de solution à diluer de RoActemra pour obtenir la posologie requise pour le patient, dans le respect des règles d'asepsie. La quantité nécessaire de solution à diluer de RoActemra (0,4 ml/kg) doit être prélevée à partir du flacon et diluée dans la poche de perfusion afin d'obtenir un volume final de 100 ml. Pour mélanger la solution, retourner doucement la poche de perfusion afin d'éviter la formation de mousse. RoActemra est seulement à usage unique. Tout produit non utilisé ou déchet doit être éliminé conformément à la réglementation en vigueur. **CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DÉLIVRANCE** : Liste I. Médicament réservé à l'usage hospitalier. Prescription réservée aux spécialistes en rhumatologie ou en médecine interne. Médicament nécessitant une surveillance particulière pendant le traitement. Agréé aux collectivités. Inscrit sur la liste des spécialités prises en charge en sus de la T2A. **NUMÉROS AU REGISTRE COMMUNAUTAIRE DES MÉDICAMENTS** : **Solution à diluer pour perfusion 20 mg/ml**. Flacon (en verre de type I) munie d'un bouchon (caoutchouc butyle) contenant 4 ml, 10 ml ou 20 ml de solution à diluer. **RoActemra 80 mg/4ml** : EU/1/08/492/001 - 1 flacon de 4 ml - CIP 13 : 34009 574 643 1 8. **RoActemra 200 mg/10ml** : EU/1/08/492/003 - 1 flacon de 10 ml - CIP 13 : 34009 574 644 8 6. **RoActemra 400 mg/20ml** : EU/1/08/492/005 - 1 flacon de 20 ml - CIP 13 : 34009 574 645 4 7. **TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ** : Roche Registration Ltd - 6 Falcon Way - Shire Park - Welwyn Garden City - AL7 1TW - Royaume-Uni. **Représentant local** : Roche - 52 boulevard du Parc - 92521 Neuilly-sur-Seine Cedex - Tél. 01 46 40 50 00. Chugai Pharma France - Tour Franklin, La Défense 8 - 100-101 quartier Boieldieu - 92042 Paris-La Défense cedex - Tél. : 01 56 37 05 20. **DATE D'APPROBATION/RÉVISION** : **Novembre 2010 (avis favorable du CHMP dans l'attente de la décision de la Commission européenne). V11/10.** Des informations détaillées sur ce médicament sont disponibles sur le site internet de l'Agence européenne du médicament (EMA) <http://www.emea.europa.eu/>

Le fichier utilisé pour vous communiquer le présent document est déclaré auprès de la CNIL. Roche est responsable de ce fichier qui a pour finalité le suivi de nos relations clients. Vous disposez d'un droit d'accès, de rectification et d'opposition aux données recueillies à votre sujet auprès du Service Juridique de Roche, tél. du standard 01 46 40 50 00.

Chugai Pharma France
Tour Franklin, La Défense 8
100-101 quartier Boieldieu
92042 Paris-La Défense cedex
www.chugai.fr

Roche
52, boulevard du Parc
Tél. : 01 46 40 50 00
92521 Neuilly-sur-Seine cedex
www.roche.fr

Information médicale et pharmaceutique :
Tél. : 01 46 40 51 91 - Fax. : 01 46 40 27 70