

ANNEXE I

RESUME DES CARACTERISTIQUES DU PRODUIT

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

RoActemra 20 mg/ml solution à diluer pour perfusion.

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

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

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

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

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

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

Excipients :

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

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

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

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Solution à diluer pour perfusion.

Solution transparente à opalescente, incolore à jaune pâle.

4. DONNEES CLINIQUES

4.1 Indications thérapeutiques

RoActemra, en association au méthotrexate (MTX), est indiqué pour le traitement de la polyarthrite rhumatoïde (PR) active, modérée à sévère, chez les patients adultes qui ont présenté soit une réponse inadéquate, soit une intolérance à un précédent traitement par un ou plusieurs traitements de fond (DMARDs) ou par un ou plusieurs antagonistes du facteur de nécrose tumorale (anti-TNF). Chez ces patients, RoActemra peut être utilisé en monothérapie en cas d'intolérance au MTX, ou lorsque la poursuite du traitement par MTX est inadaptée.

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

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

4.2 Posologie et mode d'administration

Le traitement doit être instauré par des professionnels de santé expérimentés dans le diagnostic et le traitement de la PR ou de l'AJIs. La Carte de Surveillance du Patient devra être remise à tous les patients traités par RoActemra.

Patients atteints de PR

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 rubrique 5.2)

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

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

- Anomalies des enzymes hépatiques

Valeur des ALAT / ASAT	Conduite à tenir
> 1 à 3 x la limite supérieure de la normale (LSN).	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 rubrique 4.4)	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

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

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

- Diminution du nombre de plaquettes

Numération plaquettaire (cellules / μ l)	Conduite à tenir
50 000 < plaquettes < 100 000	Interrompre le traitement par RoActemra Lorsque les plaquettes sont supérieures à 100 000/ μ l, réinstaurer le traitement à la posologie 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

Population pédiatrique :

Patients atteints d'AJIs :

La tolérance et l'efficacité de RoActemra n'ont pas été établies chez les enfants âgés de moins de 2 ans. Aucune donnée n'est disponible.

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

Des interruptions de traitement par tocilizumab sont recommandées chez les patients atteints d'AJIs en cas d'anomalies des paramètres biologiques, se reporter aux tableaux ci-dessous.

En cas de nécessité, la dose du MTX associé et/ou des autres médicaments doit être modifiée ou le traitement arrêté et l'administration du tocilizumab interrompue jusqu'à l'évaluation de la situation clinique. De nombreuses situations pathologiques pouvant influencer les paramètres biologiques dans l'AJIs, la décision d'interrompre le traitement par tocilizumab en raison d'une anomalie des paramètres biologiques doit être basée sur l'évaluation médicale au cas par cas des patients.

- Anomalies des enzymes hépatiques

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

- Diminution du nombre de neutrophiles

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

- Diminution du nombre de plaquettes

Numération plaquettaire (cellules /μl)	Conduite à tenir
50 000 < plaquettes < 100 000	Modifier la dose du MTX associé, si approprié Interrompre le traitement par RoActemra Lorsque les plaquettes sont supérieures à 100 000/ μ l, réinstaurer le traitement par RoActemra
< 50 000	Arrêter le traitement par RoActemra Dans l'AJIs, 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 des patients

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

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

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

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

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

Méthode d'administration

Après dilution, RoActemra doit être administré par perfusion intraveineuse d'une durée d'une heure chez les patients atteints de PR et d'AJIs.

Patients atteints de PR et patients atteints d'AJIs ≥ 30 kg

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 rubrique 6.6.

Patients atteints d'AJIs < 30 kg

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

Pour plus d'informations sur la dilution, voir rubrique 6.6.

4.3 Contre-indications

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

Infections sévères ou actives (voir rubrique 4.4).

4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

Infections

Des infections graves et parfois d'issue fatale ont été rapportées chez des patients recevant des immunosuppresseurs dont RoActemra (voir rubrique 4.8 Effets indésirables). Le traitement par RoActemra ne doit pas être instauré chez des patients atteints d'infections actives (voir rubrique 4.3). Si un patient développe une infection grave, l'administration de RoActemra doit être interrompue jusqu'à ce que celle-ci soit contrôlée (voir rubrique 4.8). Les professionnels de santé doivent prendre toutes les précautions nécessaires avant d'utiliser RoActemra chez des patients présentant des antécédents d'infections chroniques ou récidivantes ou des pathologies sous-jacentes (par exemple, diverticulite, diabète) 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 ou une AJIs, dans la mesure où les signes et les symptômes d'inflammation aiguë peuvent être atténués, suite à la suppression de la réaction de phase aiguë. Les effets du tocilizumab sur la protéine C réactive (CRP), les neutrophiles et les signes et symptômes d'une infection doivent être pris en compte par le médecin lorsque celui-ci recherche une infection potentielle chez le patient. Il faut informer les patients (qui incluent de jeunes enfants atteints d'AJIs qui peuvent être moins capables de communiquer leurs symptômes) et les parents/tuteurs des enfants atteints d'AJIs, qu'ils doivent contacter immédiatement leur médecin si un symptôme quelconque suggérant une infection se manifeste, afin de pouvoir procéder à une évaluation rapide et à l'administration du traitement approprié.

Tuberculose

Comme cela est recommandé pour les autres traitements biologiques, un dépistage de la tuberculose doit être effectué chez les patients atteints de PR et d'AJIs 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 biothérapies prescrites dans le cadre d'une PR. Dans les essais cliniques avec tocilizumab, les patients présentant ou ayant un antécédent d'hépatite virale ont été exclus.

Complications de diverticulite

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

Réactions d'hypersensibilité

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

Pathologie hépatique active et insuffisance hépatique

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

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 rubrique 4.8). Une augmentation de la fréquence de ces élévations a été observée lorsque des médicaments potentiellement hépatotoxiques (par exemple, MTX) ont été utilisés en association avec RoActemra. En fonction de l'état clinique, d'autres tests de la fonction hépatique notamment la bilirubine doivent être envisagés.

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

Chez les patients atteints de PR, 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 rubrique 4.2. En cas d'augmentations des ALAT ou ASAT > 3 à $5 \times$ LSN, confirmées par des dosages répétés, le traitement par RoActemra doit être interrompu.

Chez les patients atteints d'AJIs, les ALAT et ASAT doivent être contrôlées lors de la deuxième perfusion, et par la suite conformément aux bonnes pratiques cliniques, voir rubrique 4.2.

Anomalies hématologiques

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

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

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

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

Paramètres lipidiques

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

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

Affections neurologiques

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

Affections malignes

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

Vaccinations

Les vaccins vivants et les vaccins vivants atténués ne doivent pas être administrés simultanément à un traitement par RoActemra, dans la mesure où la sécurité clinique n'a pas été établie. Il est recommandé que tous les patients, en particulier les patients atteints d'AJIs, soient à jour de leurs vaccinations conformément aux recommandations vaccinales en vigueur avant de débuter un traitement par RoActemra. L'intervalle entre l'administration d'un vaccin vivant et le début du traitement par RoActemra doit respecter les recommandations vaccinales en vigueur concernant les médicaments immunosuppresseurs.

Risque cardio-vasculaire

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

Association avec les anti-TNF

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

Sodium

Ce médicament contient 1,17 mmol (ou 26,55 mg) de sodium par dose maximale de 1 200 mg. A prendre en compte chez les patients suivant un régime hyposodé strict. Les doses inférieures à

1025 mg de ce médicament contiennent moins de 1 mmol de sodium (23 mg), c'est-à-dire qu'elles sont essentiellement « sans sodium ».

Patients atteints d'AJIs

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

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

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.

4.6 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 rubrique 5.3.). 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.

4.7 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.

4.8 Effets indésirables

Patients atteints de PR

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 rubrique 5.1).

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

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

Les effets indésirables rapportés le plus fréquemment (c'est-à-dire survenus chez $\geq 5\%$ des patients traités par tocilizumab en monothérapie ou en association avec un DMARD) 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 ($\geq 1/10$) ; fréquent ($\geq 1/100$, $< 1/10$) ; peu fréquent ($\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$). 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, gastrite	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*		Hypertriglycémie
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

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

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 : tuberculose active pouvant se présenter sous forme pulmonaire ou extrapulmonaire, infections pulmonaires invasives, dont candidose, aspergillose, coccidioidomycose et pneumocystose (*pneumocystis jirovecii*), pneumonie, cellulite, zona, gastro-entérite, diverticulite, septicémie et arthrite bactérienne. Des cas d'infections opportunistes ont été rapportés.

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-année. Les cas de perforation gastro-intestinale sous tocilizumab ont été principalement rapportés comme complications de diverticulite, notamment péritonite purulente généralisée, perforation gastro-intestinale basse, fistule et abcès.

Réactions liées à la perfusion

Au cours des 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 rubrique 4.4). Une réaction anaphylactique d'évolution fatale a été rapportée lors d'un traitement par tocilizumab, après sa mise sur le marché (voir rubrique 4.4).

Immunogénicité

La présence d'anticorps anti-tocilizumab a été recherchée chez un total de 2 876 patients au cours des études cliniques contrôlées à 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 $1\ 000 \times 10^6/l$ a été observée chez 3,4 % des patients traités par tocilizumab 8 mg/kg plus DMARD par rapport à moins de 0,1 % des patients ayant reçu le placebo plus DMARD.

Approximativement la moitié des patients ayant présenté un nombre de neutrophiles $< 1\ 000 \times 10^6/l$ ont développé cet effet indésirable dans les 8 semaines ayant suivi le début du traitement. Des diminutions inférieures à $500 \times 10^6/l$ ont été rapportées chez 0,3 % des patients recevant tocilizumab 8 mg/kg plus DMARD. Des infections ont été rapportées chez des patients présentant une neutropénie. Il n'est pas clairement établi que les infections soient reliées à la 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 six mois des études cliniques contrôlées.

Plaquettes

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

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

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

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. 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 x LSN et 0,4 % des patients une augmentation > 2 x LSN.

Pendant la phase contrôlée en double-aveugle et la période d'exposition à long terme, le mode et l'incidence de l'élévation des ALAT/ASAT sont restés similaires à ce qui a été observé pendant les 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. Lors d'analyses de laboratoire réalisées en routine, environ 24% des patients recevant RoActemra dans les études cliniques ont présenté des élévations prolongées du cholestérol total $\geq 6,2$ mmol/l, et 15% ont présenté une élévation prolongée du LDL-cholestérol $\geq 4,1$ mmol/l. Les augmentations des paramètres lipidiques ont répondu à un traitement par hypolipémiant.

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

Patients atteints d'AJIs

La tolérance du tocilizumab dans l'AJIs a été étudiée chez 112 patients âgés de 2 à 17 ans. Dans la phase contrôlée en double aveugle de 12 semaines, 75 patients ont reçu un traitement par tocilizumab (8 mg/kg ou 12 mg/kg en fonction du poids). Les patients ont été traités dans la phase d'extension en ouvert en cours, après ces 12 semaines ou lors de la mise sous tocilizumab des patients du groupe placebo en raison d'une aggravation de leur maladie.

En général, le profil des effets indésirables chez les patients atteints d'AJIs a été similaire à celui observé chez les patients atteints de PR, voir rubrique 4.8.

Infections

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

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

Réactions liées à la perfusion

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

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

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

Immunogénicité

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

Neutrophiles

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

Pendant la phase d'extension en ouvert en cours, une diminution du nombre de neutrophiles en dessous de $1\ 000 \times 10^6/l$ a été observée chez 15 % des patients du groupe tocilizumab. Aucune relation n'a été établie entre la diminution des neutrophiles en dessous de $1\ 000 \times 10^6/l$ et la survenue d'infections graves.

Plaquettes

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

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

Augmentation des transaminases hépatiques

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

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

Immunoglobulines G

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

Paramètres lipidiques

Pendant la surveillance biologique de routine au cours de la phase contrôlée de 12 semaines, des élévations du cholestérol total $> 1,5 \times$ LSN à $2 \times$ LSN sont survenues chez 1,5 % des patients du groupe tocilizumab et aucune dans le groupe placebo. Des élévations du LDL-cholestérol $> 1,5 \times$ LSN à $2 \times$ LSN sont survenues chez 1,9 % des patients du groupe tocilizumab, aucune dans le groupe placebo.

Pendant la phase d'extension en ouvert en cours, le mode et l'incidence de l'élévation des paramètres lipidiques sont restés similaires aux données de la phase contrôlée de 12 semaines.

4.9 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.

5. PROPRIETES PHARMACOLOGIQUES

5.1 Propriétés pharmacodynamiques

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

Mécanisme d'action

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

Patients atteints de PR

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 montré une évolution similaire du nombre absolu de neutrophiles après l'administration du tocilizumab (voir rubrique 4.8).

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 8mg/kg de tocilizumab au cours de la 2^{ème} année. Le critère de jugement principal à la semaine 24 a été la proportion de patients ayant atteint une réponse ACR 20. À la semaine 52 et à la semaine 104, les critères de jugement principaux ont été la prévention des lésions articulaires et l'amélioration des capacités fonctionnelles.

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

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

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

Réponse clinique

Dans toutes les études, les patients traités par tocilizumab à la posologie de 8 mg/kg ont présenté des taux de réponse ACR 20, 50 et 70 statistiquement significativement supérieurs à ceux rapportés avec le groupe contrôle à 6 mois (Tableau 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	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

* - $p < 0,05$, 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

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

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

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

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

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

Concentration en hémoglobine

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

Patients atteints d'AJIs

Efficacité clinique

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

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

Réponse clinique

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

Les pourcentages de patients atteignant des réponses ACR 30, 50, 70 et 90 pédiatrique sont présentés dans le Tableau 4.

Tableau 4. Taux de réponse ACR pédiatrique à la semaine 12 (% patients)

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

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

Effets systémiques

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

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

Réduction de la dose de corticoïdes

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

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

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

Paramètres biologiques

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

L'Agence Européenne du Médicament a accordé une dérogation à l'obligation de soumettre les résultats d'études réalisées avec RoActemra dans tous les sous-groupes de la population pédiatrique dans l'indication de la polyarthrite rhumatoïde et a différé l'obligation de soumettre les résultats d'études dans un ou plusieurs sous-groupes de la population pédiatrique dans l'indication de l'arthrite juvénile idiopathique (voir rubrique 4.2 pour les informations concernant l'usage pédiatrique).

5.2 Propriétés pharmacocinétiques

Patients atteints de PR

Les propriétés pharmacocinétiques du tocilizumab ont été déterminées à l'aide d'une analyse pharmacocinétique de population menée sur une base de données regroupant 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 = $35\,000 \pm 15\,500$ $\mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{ml}$, la $C_{\min} = 9,74 \pm 10,5$ $\mu\text{g}/\text{ml}$ et la $C_{\max} = 183 \pm 85,6$ $\mu\text{g}/\text{ml}$. 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 55500 ± 14100 $\mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{ml}$, $19,0 \pm 12,0$ $\mu\text{g}/\text{ml}$ et 269 ± 57 $\mu\text{g}/\text{ml}$; ce qui est plus élevé que les valeurs moyennes observées dans la population de patients (AUC = $35\,000 \pm 15\,500$ $\mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{ml}$, $C_{\min} = 9,74 \pm 10,5$ $\mu\text{g}/\text{ml}$ et $C_{\max} = 183 \pm 85,6$ $\mu\text{g}/\text{ml}$). 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 rubrique 4.2).

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. À 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 atteints de PR ont montré que l'âge, le sexe et l'origine ethnique n'affectaient pas les propriétés pharmacocinétiques du tocilizumab.

Patients atteints d'AJIs : Les propriétés pharmacocinétiques du tocilizumab ont été déterminées à l'aide d'une analyse pharmacocinétique de population menée sur une base de données de 75 patients atteints d'AJIs traités par 8 mg/kg (patients \geq 30 kg) ou 12 mg/kg (patients $<$ 30 kg), toutes les 2 semaines. Les valeurs moyennes attendues (\pm SD) de l' $AUC_{2\text{semaines}}$, de la C_{max} et de la C_{min} du tocilizumab étaient respectivement de $32\,200 \pm 9\,960$ $\mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{ml}$, $245 \pm 57,2$ $\mu\text{g}/\text{ml}$ et $57,5 \pm 23,3$ $\mu\text{g}/\text{ml}$. Le ratio d'accumulation pour la C_{min} (semaine 12 / semaine 2) était de $3,2 \pm 1,3$. La C_{min} du tocilizumab s'est stabilisée après la semaine 12. Les valeurs moyennes attendues des paramètres d'exposition au tocilizumab étaient similaires dans les deux groupes de poids corporel.

Chez les patients atteints d'AJIs, le volume central de distribution a été de 35 ml/kg et le volume périphérique de distribution a été de 60 ml/kg, ce qui a conduit à un volume de distribution à l'état d'équilibre de 95 ml/kg. La valeur de la clairance linéaire a été estimée à 0,142 ml/h/kg dans l'analyse pharmacocinétique de population. La demi-vie du tocilizumab chez les patients traités pour AJIs atteint 23 jours pour les deux catégories de poids corporel (8 mg/kg pour un poids \geq 30 kg ou 12 mg/kg pour un poids $<$ 30 kg) à la semaine 12.

5.3 Données de sécurité préclinique

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

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

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

6. DONNEES PHARMACEUTIQUES

6.1 Liste des excipients

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

6.2 Incompatibilités

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

6.3 Durée de conservation

Flacon avant ouverture : 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.

6.4 Précautions particulières de conservation

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.

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

6.5 Nature et contenu de l'emballage extérieur

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

Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

6.6 Précautions particulières d'élimination et manipulation

Instructions pour la dilution avant l'administration

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

Patients atteints de PR et patients atteints d'AJIs ≥ 30 kg

Retirer de la poche de perfusion de 100 ml, un volume de solution de chlorure de sodium à 9 mg/ml (0,9 %) stérile et apyrogène, identique au volume nécessaire de solution à diluer de RoActemra pour

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

Patients atteints d'AJIs < 30 kg

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

RoActemra est seulement à usage unique.

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

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

Roche Registration Limited
6 Falcon Way
Shire Park
Welwyn Garden City
AL7 1TW
Royaume-Uni

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

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

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

16 Janvier 2009

10. DATE DE MISE A JOUR DU TEXTE

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

ANNEXE II

- A. FABRICANT DE LA SUBSTANCE ACTIVE D'ORIGINE BIOLOGIQUE ET TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE FABRICATION RESPONSABLE DE LA LIBERATION DES LOTS**
- B. CONDITIONS RELATIVES A L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE**

A. FABRICANT DE LA SUBSTANCE ACTIVE D'ORIGINE BIOLOGIQUE ET TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE FABRICATION RESPONSABLE DE LA LIBERATION DES LOTS

Nom et adresse du fabricant de la substance d'origine biologique

Chugai Pharma Manufacturing Co., Ltd.
16-3 Kiyohara Kogyodanchi
Utsunomiya City
Tochigi, 321-3231
Japon

Nom et adresse du fabricant responsable de la libération des lots

Roche Pharma AG
Emil-Barell-Strasse 1
D-79639 Grenzach-Wyhlen
Allemagne

B. CONDITIONS RELATIVES A L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE

• **CONDITIONS OU RESTRICTIONS DE DELIVRANCE ET D'UTILISATION IMPOSEES AU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE**

Médicament soumis à prescription médicale restreinte (voir Annexe I : Résumé des Caractéristiques du Produit, rubrique 4.2).

• **CONDITIONS OU RESTRICTIONS EN VUE D'UNE UTILISATION SURE ET EFFICACE DU MEDICAMENT**

Le titulaire de l'Autorisation de Mise sur le Marché doit fournir l'ensemble du matériel éducationnel suivant, couvrant les indications thérapeutiques PR et AJIs, aux médecins susceptibles de prescrire ou d'utiliser RoActemra :

- Matériel d'Information pour le Médecin
- Matériel d'Information pour l'Infirmière
- Matériel d'Information pour le Patient

Le titulaire de l'Autorisation de Mise sur le Marché doit convenir avec l'autorité nationale compétente du contenu, du format et du plan de communication de ce matériel éducationnel avant sa distribution.

Le Matériel d'Information pour le Médecin doit comporter les éléments suivants :

- Le Résumé des Caractéristiques du Produit
- Le calcul de la dose (patients atteints de PR et d'AJIs), la préparation de la perfusion et la vitesse de perfusion
- Le risque d'infections graves
 - Le produit ne doit pas être administré en cas de suspicion d'infection ou d'infection active
 - Le produit peut atténuer les signes et symptômes d'une infection aiguë retardant ainsi son diagnostic
- Les réactions graves liées à la perfusion et leur prise en charge
- Les réactions graves d'hypersensibilité et leur prise en charge
- Le risque de perforation gastro-intestinale, notamment chez les patients ayant des antécédents de diverticulite ou d'ulcérations intestinales
- Notification des effets indésirables graves

- Le Matériel d'Information pour le Patient (qui sera remis aux patients par les professionnels de santé)
- Le diagnostic de syndrome d'activation macrophagique chez les patients atteints d'AJIs
- Les recommandations d'interruptions de traitement pour les patients atteints d'AJIs

Le Matériel d'Information pour l'Infirmière doit comporter les éléments suivants :

- La prévention des erreurs médicales et des réactions liées à la perfusion
 - La préparation de la perfusion
 - La vitesse de la perfusion
- La surveillance du patient en cas de réaction liée à la perfusion
- Notification des effets indésirables graves

Le Matériel d'Information pour le Patient doit comporter les éléments suivants :

- La notice
- La Carte de Surveillance du Patient
 - alerte sur le risque d'infection. Ces infections peuvent devenir graves si elles ne sont pas traitées. En outre, certaines infections antérieures peuvent réapparaître.
 - alerte sur le fait que les patients utilisant RoActemra sont susceptibles de développer des complications de diverticulite qui peuvent devenir graves si elles ne sont pas traitées.

- **AUTRES CONDITIONS**

Système de pharmacovigilance

Le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché doit s'assurer que le système de pharmacovigilance, présenté dans le Module 1.8.1 de l'autorisation de mise sur le marché, est mis en place et est opérationnel avant et pendant la commercialisation du médicament.

Plan de gestion de risque

Le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché s'engage à mener les études et activités de pharmacovigilance supplémentaires décrites dans le plan de pharmacovigilance, inclus dans la version 12.0 du plan de gestion des risques (PGR) adoptée et présentée dans le Module 1.8.2 de l'autorisation de mise sur le marché, ainsi que toutes actualisations ultérieures du PGR adoptées par le CHMP.

Conformément à la recommandation du CHMP concernant les systèmes de gestion des risques des médicaments à usage humain, le PGR actualisé doit être soumis en même temps que le prochain rapport périodique de pharmacovigilance (PSUR).

De plus, un PGR actualisé doit être soumis :

- lors de la réception de nouvelles informations pouvant avoir un impact sur le profil de sécurité du médicament, le plan de pharmacovigilance ou les activités de minimisation des risques,
- dans les 60 jours qui suivent la date à laquelle une étape importante (pharmacovigilance ou minimisation du risque) est franchie,
- à la demande de l'Agence européenne du médicament.

Le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché soumettra les PSURs tous les 6 mois, sauf demande particulière du CHMP.

ANNEXE III
ETIQUETAGE ET NOTICE

A. ETIQUETAGE

MENTIONS DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTERIEUR

EMBALLAGE EXTERIEUR

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

RoActemra 20 mg/ml solution à diluer pour perfusion
Tocilizumab

2. COMPOSITION EN SUBSTANCE(S) ACTIVE(S)

1 flacon contient 80 mg de tocilizumab.

3. LISTE DES EXCIPIENTS

Polysorbate 80, saccharose, phosphate disodique dodécahydraté, phosphate monosodique dihydraté et eau pour préparations injectables. Se reporter à la notice pour plus d'informations.

4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU

Solution à diluer pour perfusion
80 mg/4 ml
1 flacon de 4 ml
4 flacons de 4 ml

5. MODE ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

Voie intraveineuse pour perfusion après dilution
La solution diluée doit être utilisée immédiatement
Lire la notice avant utilisation

6. MISE EN GARDE SPECIALE INDIQUANT QUE LE MEDICAMENT DOIT ETRE CONSERVE HORS DE PORTEE ET DE VUE DES ENFANTS

Tenir hors de la portée et de la vue des enfants

7. AUTRE(S) MISE(S) EN GARDE SPECIALE(S), SI NECESSAIRE

8. DATE DE PEREMPTION

EXP

9. PRECAUTIONS PARTICULIERES DE CONSERVATION

A conserver au réfrigérateur
Ne pas congeler
Conserver le flacon dans l'emballage extérieur à l'abri de la lumière

10. PRECAUTIONS PARTICULIERES D'ELIMINATION DES MEDICAMENTS NON UTILISES OU DES DECHETS PROVENANT DE CES MEDICAMENTS S'IL Y A LIEU

11. NOM ET ADRESSE DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE

Roche Registration Limited
6 Falcon Way
Shire Park
Welwyn Garden City
AL7 1TW
Royaume-Uni

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

EU/1/08/492/001
EU/1/08/492/002

13. NUMERO DU LOT

Lot

14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DELIVRANCE

Médicament soumis à prescription médicale

15. INDICATIONS D'UTILISATION

16. INFORMATIONS EN BRAILLE

Justification de ne pas inclure l'information en Braille acceptée

MENTIONS DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTERIEUR

EMBALLAGE EXTERIEUR

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

RoActemra 20 mg/ml solution à diluer pour perfusion
Tocilizumab

2. COMPOSITION EN SUBSTANCE(S) ACTIVE(S)

1 flacon contient 200 mg de tocilizumab.

3. LISTE DES EXCIPIENTS

Polysorbate 80, saccharose, phosphate disodique dodécahydraté, phosphate monosodique dihydraté et eau pour préparations injectables. Se reporter à la notice pour plus d'informations.

4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU

Solution à diluer pour perfusion
200 mg/10 ml
1 flacon de 10 ml
4 flacons de 10 ml

5. MODE ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

Voie intraveineuse pour perfusion après dilution
La solution diluée doit être utilisée immédiatement
Lire la notice avant utilisation

6. MISE EN GARDE SPECIALE INDIQUANT QUE LE MEDICAMENT DOIT ETRE CONSERVE HORS DE PORTEE ET DE VUE DES ENFANTS

Tenir hors de la portée et de la vue des enfants

7. AUTRE(S) MISE(S) EN GARDE SPECIALE(S), SI NECESSAIRE

8. DATE DE PEREMPTION

EXP

9. PRECAUTIONS PARTICULIERES DE CONSERVATION

A conserver au réfrigérateur
Ne pas congeler
Conserver le flacon dans l'emballage extérieur à l'abri de la lumière

10. PRECAUTIONS PARTICULIERES D'ELIMINATION DES MEDICAMENTS NON UTILISES OU DES DECHETS PROVENANT DE CES MEDICAMENTS S'IL Y A LIEU**11. NOM ET ADRESSE DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE**

Roche Registration Limited
6 Falcon Way
Shire Park
Welwyn Garden City
AL7 1TW
Royaume-Uni

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

EU/1/08/492/003
EU/1/08/492/004

13. NUMERO DU LOT

Lot

14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DELIVRANCE

Médicament soumis à prescription médicale

15. INDICATIONS D'UTILISATION**16. INFORMATIONS EN BRAILLE**

Justification de ne pas inclure l'information en Braille acceptée

MENTIONS DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTERIEUR

EMBALLAGE EXTERIEUR

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

RoActemra 20 mg/ml solution à diluer pour perfusion
Tocilizumab

2. COMPOSITION EN SUBSTANCE(S) ACTIVE(S)

1 flacon contient 400 mg de tocilizumab.

3. LISTE DES EXCIPIENTS

Polysorbate 80, saccharose, phosphate disodique dodécahydraté, phosphate monosodique dihydraté et eau pour préparations injectables. Se reporter à la notice pour plus d'informations.

4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU

Solution à diluer pour perfusion
400 mg/20 ml
1 flacon de 20 ml
4 flacons de 20 ml

5. MODE ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

Voie intraveineuse pour perfusion après dilution
La solution diluée doit être utilisée immédiatement
Lire la notice avant utilisation

6. MISE EN GARDE SPECIALE INDIQUANT QUE LE MEDICAMENT DOIT ETRE CONSERVE HORS DE PORTEE ET DE VUE DES ENFANTS

Tenir hors de la portée et de la vue des enfants

7. AUTRE(S) MISE(S) EN GARDE SPECIALE(S), SI NECESSAIRE

8. DATE DE PEREMPTION

EXP

9. PRECAUTIONS PARTICULIERES DE CONSERVATION

A conserver au réfrigérateur
Ne pas congeler
Conserver le flacon dans l'emballage extérieur à l'abri de la lumière

10. PRECAUTIONS PARTICULIERES D'ELIMINATION DES MEDICAMENTS NON UTILISES OU DES DECHETS PROVENANT DE CES MEDICAMENTS S'IL Y A LIEU**11. NOM ET ADRESSE DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE**

Roche Registration Limited
6 Falcon Way
Shire Park
Welwyn Garden City
AL7 1TW
Royaume-Uni

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

EU/1/08/492/005
EU/1/08/492/006

13. NUMERO DU LOT

Lot

14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DELIVRANCE

Médicament soumis à prescription médicale

15. INDICATIONS D'UTILISATION**16. INFORMATIONS EN BRAILLE**

Justification de ne pas inclure l'information en Braille acceptée

**MENTIONS MINIMALES DEVANT FIGURER SUR LES PETITS CONDITIONNEMENTS
PRIMAIRES**

FLACON

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

RoActemra 20 mg/ml solution à diluer pour perfusion
Tocilizumab
IV

2. MODE D'ADMINISTRATION

Perfusion IV

3. DATE DE PEREMPTION

EXP

4. NUMERO DU LOT

Lot

5. CONTENU EN POIDS, VOLUME OU UNITE

80 mg/4 ml

6. AUTRES

**MENTIONS MINIMALES DEVANT FIGURER SUR LES PETITS CONDITIONNEMENTS
PRIMAIRE**

FLACON

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

RoActemra 20 mg/ml solution à diluer pour perfusion
Tocilizumab
IV

2. MODE D'ADMINISTRATION

Perfusion IV

3. DATE DE PEREMPTION

EXP

4. NUMERO DU LOT

Lot

5. CONTENU EN POIDS, VOLUME OU UNITE

200 mg/10 ml

6. AUTRES

**MENTIONS MINIMALES DEVANT FIGURER SUR LES PETITS CONDITIONNEMENTS
PRIMAIRES**

FLACON

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

RoActemra 20 mg/ml solution à diluer pour perfusion
Tocilizumab
IV

2. MODE D'ADMINISTRATION

Perfusion IV

3. DATE DE PEREMPTION

EXP

4. NUMERO DU LOT

Lot

5. CONTENU EN POIDS, VOLUME OU UNITE

400 mg/20 ml

6. AUTRES

B. NOTICE

NOTICE : INFORMATION DE L'UTILISATEUR

RoActemra 20 mg/ml solution à diluer pour perfusion Tocilizumab

Veillez lire attentivement l'intégralité de cette notice avant d'utiliser ce médicament.

- Gardez cette notice, vous pourriez avoir besoin de la relire.
- Si vous avez d'autres questions, si vous avez un doute, demandez plus d'informations à votre médecin ou votre pharmacien.
- Ce médicament vous a été personnellement prescrit. Ne le donnez jamais à quelqu'un d'autre, même en cas de symptômes identiques, cela pourrait lui être nocif.
- Si l'un des effets indésirables devient grave ou si vous remarquez un effet indésirable non mentionné dans cette notice, parlez-en à votre médecin ou votre pharmacien.

En plus de cette notice, vous recevrez une **Carte de Surveillance du Patient**, qui contient des informations importantes de sécurité d'emploi que vous devez connaître avant de recevoir RoActemra et pendant votre traitement par RoActemra.

Dans cette notice :

1. Qu'est-ce que RoActemra et dans quel cas est-il utilisé
2. Quelles sont les informations à connaître avant d'utiliser RoActemra
3. Comment utiliser RoActemra
4. Quels sont les effets indésirables éventuels
5. Comment conserver RoActemra
6. Informations supplémentaires

1. QU'EST-CE QUE ROACTEMRA ET DANS QUEL CAS EST-IL UTILISÉ

RoActemra contient une substance active, tocilizumab, un anticorps monoclonal qui bloque l'action d'une protéine spécifique (cytokine) dénommée interleukine- 6. Cette protéine est impliquée dans le processus inflammatoire de l'organisme, et son blocage permet de réduire l'inflammation.

RoActemra est utilisé pour traiter les adultes présentant une polyarthrite rhumatoïde (PR) active, modérée à sévère, une maladie auto-immune, lorsque la réponse à des traitements antérieurs a été insuffisante. RoActemra contribue à réduire les symptômes tels que la douleur et le gonflement de vos articulations et peut également améliorer votre capacité à effectuer vos activités quotidiennes. Il a été montré que RoActemra ralentit les dommages articulaires des cartilages et des os causés par la maladie et améliore votre capacité à effectuer vos activités quotidiennes.

RoActemra est généralement utilisé en association au méthotrexate. Cependant, RoActemra peut être utilisé seul, si votre médecin considère qu'un traitement par méthotrexate n'est pas approprié.

RoActemra est également utilisé pour traiter les patients âgés de 2 ans et plus souffrant d'arthrite juvénile idiopathique systémique (AJIs) active, une maladie inflammatoire provoquant des douleurs et un gonflement dans une ou plusieurs articulations, ainsi que de la fièvre et une éruption cutanée. RoActemra est utilisé pour améliorer les symptômes d'AJIs et peut être administré en association avec le méthotrexate ou seul.

2. QUELLES SONT LES INFORMATIONS A CONNAITRE AVANT D'UTILISER ROACTEMRA

N'utilisez jamais RoActemra

- si vous êtes allergique (hypersensible) au tocilizumab ou à l'un des autres composants contenus dans RoActemra (dont la liste figure dans la rubrique 6. « Que contient RoActemra »).
- si vous avez une infection sévère ou active.

Faites attention avec RoActemra

- Si vous présentez des réactions allergiques, telles qu'une oppression de la poitrine, une respiration sifflante, des sensations vertigineuses ou des étourdissements importants, un gonflement des lèvres ou une éruption cutanée pendant ou après la perfusion, informez immédiatement votre médecin.
- Si vous présentez une infection quelle qu'elle soit, de courte ou de longue durée, ou si vous contractez souvent des infections. Informez immédiatement votre médecin si vous ne vous sentez pas bien. RoActemra peut réduire la capacité de votre organisme à lutter contre les infections, et peut aggraver une infection existante ou augmenter vos risques de contracter une nouvelle infection.
- Si vous avez eu une tuberculose, informez votre médecin. Avant de commencer le traitement par RoActemra, votre médecin vérifiera si vous présentez les signes et les symptômes de la tuberculose.
- Si vous avez eu une diverticulite ou des ulcères intestinaux, informez votre médecin. Les symptômes peuvent se manifester par une douleur abdominale et des troubles inexplicables du transit intestinal accompagnés de fièvre.
- Si vous avez une maladie du foie, informez votre médecin. Avant d'utiliser RoActemra, votre médecin examinera votre fonction hépatique.
- Si vous avez récemment été vacciné ou si vous prévoyez de vous faire vacciner, informez votre médecin. Certains types de vaccins ne doivent pas être administrés lors d'un traitement par RoActemra. Il est recommandé que tous les patients, en particulier les patients atteints d'AJIs, soient à jour de leurs vaccinations conformément aux recommandations vaccinales en vigueur avant de débuter un traitement par RoActemra.
- Si vous avez des antécédents de syndrome d'activation macrophagique, informez votre médecin. Votre médecin décidera si vous pouvez être traité par RoActemra.
- Si vous avez un cancer, informez votre médecin. Votre médecin décidera si vous pouvez être traité par RoActemra.
- Si vous avez des facteurs de risque cardiovasculaire, tels qu'une pression artérielle élevée, un taux de cholestérol élevé, informez votre médecin. Ces facteurs nécessiteront d'être surveillés pendant le traitement par RoActemra.
- Si vous avez des problèmes modérés ou sévères de fonctionnement du rein, votre médecin contrôlera votre fonction rénale.

Votre médecin effectuera une analyse de sang avant que vous ne receviez RoActemra, afin de déterminer si votre nombre de globules blancs et de plaquettes est faible ou si vos enzymes hépatiques sont élevées.

RoActemra n'est pas recommandé chez les enfants âgés de moins de 2 ans.

Utilisation d'autres médicaments

Si vous prenez ou avez pris récemment un autre médicament, y compris un médicament obtenu sans ordonnance, parlez-en à votre médecin. Cette précaution est nécessaire, car RoActemra peut affecter la manière dont agissent certains médicaments, et la posologie de ces médicaments peut nécessiter d'être ajustée. Vous, ainsi que les parents/tuteurs des enfants atteints d'AJIs, devez informer votre médecin en cas d'utilisation de médicaments contenant les substances actives suivantes :

- atorvastatine, utilisée pour réduire le taux de cholestérol
- inhibiteurs des canaux calciques (par exemple amlodipine) utilisés dans le traitement de l'hypertension
- théophylline, utilisée dans le traitement de l'asthme
- warfarine, utilisée pour fluidifier le sang
- phénytoïne, utilisée pour traiter les convulsions
- ciclosporine, utilisée pour supprimer le système immunitaire lors de transplantations d'organes
- benzodiazépines (par exemple témazépam), utilisées pour soulager l'anxiété

L'utilisation de RoActemra en association à d'autres médicaments biologiques pour traiter la PR ou l'AJIs n'est pas recommandée en l'absence d'expérience clinique.

Grossesse et allaitement

Parlez avec votre médecin si vous êtes enceinte, si vous pensez être enceinte, si vous avez l'intention d'être enceinte ou si vous allaitez. Les femmes en âge d'avoir des enfants doivent utiliser une contraception efficace pendant le traitement et au cours des 3 mois suivant son arrêt. RoActemra ne doit pas être utilisé pendant la grossesse sauf en cas de nécessité absolue.

On ignore si RoActemra est excrété dans le lait maternel. Si vous allaitez votre enfant, vous devrez arrêter d'allaiter avant de recevoir RoActemra. Avant de débiter l'allaitement, votre dernier traitement par RoActemra devra dater d'au moins 3 mois.

Conduite de véhicules et utilisation de machines

Les effets sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines n'ont pas été étudiés. Cependant si vous avez des étourdissements, un effet indésirable fréquent, vous ne devrez pas conduire de véhicules ni utiliser de machines.

Informations importantes concernant certains composants de RoActemra

Ce médicament contient 26,55 mg de sodium par dose maximale de 1 200 mg (8,85 mg de sodium par flacon de 400 mg). Ceci est à prendre en compte chez les patients contrôlant leur apport alimentaire en sodium. 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 ».

3. COMMENT UTILISER ROACTEMRA

Patients atteints de PR

La posologie usuelle de RoActemra est de 8 milligrammes (mg) par kilogramme (kg) de poids. En fonction de votre réponse au traitement, votre médecin pourra diminuer votre posologie à 4 mg/kg puis la ré-augmenter à 8 mg/kg si approprié.

RoActemra vous sera administré, une fois toutes les 4 semaines, dans une veine (perfusion intraveineuse) pendant une heure.

Patients atteints d'AJIs

La posologie usuelle de RoActemra est de 8 mg par kg de poids si vous pesez 30 kg ou plus ou de 12 mg par kg de poids si vous pesez moins de 30 kg, posologie qui sera calculée sur la base de votre poids à chaque administration.

RoActemra vous sera administré, une fois toutes les 2 semaines, dans une veine (perfusion intraveineuse) pendant une heure.

Après dilution, RoActemra vous sera administré par un médecin ou une infirmière qui vous surveillera pendant et après l'administration.

Si vous avez reçu plus de RoActemra que vous n'auriez dû

Dans la mesure où RoActemra est administré par un médecin ou une infirmière, il est peu probable que vous receviez une dose excessive. Cependant, si vous êtes préoccupé à ce sujet, interrogez votre médecin.

Si vous oubliez d'utiliser RoActemra

Dans la mesure où RoActemra est administré par un médecin ou une infirmière, il est peu probable qu'une dose soit oubliée. Cependant, si vous êtes préoccupé à ce sujet, interrogez votre médecin.

Si vous arrêtez d'utiliser RoActemra

Vous ne devez pas interrompre votre traitement par RoActemra sans en avoir préalablement discuté avec votre médecin.

Si vous avez d'autres questions sur l'utilisation de RoActemra, demandez plus d'informations à votre médecin ou à votre pharmacien.

4. QUELS SONT LES EFFETS INDESIRABLES EVENTUELS

Comme tous les médicaments, RoActemra peut provoquer des effets indésirables, mais ils ne surviennent pas systématiquement chez tout le monde. Des effets indésirables pourraient survenir dans les 3 mois suivant la dernière administration de RoActemra.

Les effets indésirables les plus fréquents de RoActemra sont des infections des voies respiratoires supérieures, dont les symptômes habituels sont les suivants : une toux, une obstruction nasale, un écoulement nasal, une angine et des maux de tête.

Les éventuels effets indésirables graves comprennent des infections graves et des réactions allergiques (hypersensibilité), qui peuvent, dans de rares cas, mettre votre vie en danger.

Si vous remarquez l'un des effets indésirables suivants :

réactions allergiques pendant ou après la perfusion, informez **immédiatement** votre médecin :

- difficulté à respirer ou étourdissements.
- éruption cutanée, démangeaisons, urticaire, gonflement des lèvres

infections, informez votre médecin **dès que possible** :

- fièvre et frissons,
- vésicules dans la bouche ou sur la peau
- douleur de l'estomac
- maux de tête persistants.

Les symptômes décrits ci-dessus peuvent être des signes d'effets indésirables listés ci-dessous qui ont tous été observés au cours des études cliniques menées avec RoActemra.

Les effets indésirables peuvent survenir à différentes fréquences, qui sont définies ci-dessous :

- très fréquent : concerne plus de 1 patient sur 10
- fréquent : concerne au moins 1 patient sur 100 et moins de 1 patient sur 10
- peu fréquent : concerne au moins 1 patient sur 1 000 et moins de 1 patient sur 100
- rare : concerne au moins 1 patient sur 10 000 et moins de 1 patient sur 1000
- très rare : concerne moins de 1 patient sur 10 000
- non connue : la fréquence ne peut pas être établie à partir des données disponibles.

Effets indésirables très fréquents : infections des voies respiratoires supérieures, notamment toux et rhume et augmentation du cholestérol.

Effets indésirables fréquents : infection pulmonaire (pneumonie), bouton de fièvre (herpès labial), vésicules, zona, infection cutanée parfois accompagnée de fièvre et de frissons, diminution du nombre de globules blancs observée dans les analyses sanguines (neutropénie, leucopénie), maux de tête, sensations vertigineuses, augmentation de la pression artérielle, plaies buccales, douleur de l'estomac, anomalies des tests de la fonction hépatique (augmentation des transaminases), augmentation de la bilirubine observée dans les analyses sanguines, éruption cutanée et démangeaisons, urticaire, rétention d'eau (œdème) au niveau des jambes, toux, difficultés respiratoires, prise de poids, infection oculaire (conjonctivite) et réactions allergiques (hypersensibilité).

Effets indésirables peu fréquents : diverticulite (fièvre, nausées, diarrhée, constipation, douleur de l'estomac), zones rouges et gonflées (enflammées) dans la bouche, augmentation des triglycérides, ulcère gastrique, calculs rénaux et hypothyroïdie.

Effets indésirables très rares : diminution des cellules du sang, globules blancs, globules rouges et plaquettes.

Patients atteints d'AJIs

En général, le type d'effets indésirables chez les patients atteints d'AJIs a été similaire à celui observé chez les patients atteints de PR, indiqué ci-dessus.

Si vous ressentez un des effets mentionnés comme grave ou si vous présentez des effets indésirables non mentionnés dans cette notice, veuillez en informer votre médecin ou votre pharmacien.

5. COMMENT CONSERVER ROACTEMRA

Tenir hors de la portée et de la vue des enfants.

A conserver au réfrigérateur (entre 2 °C et 8 °C). Ne pas congeler.

Conserver les flacons dans l'emballage extérieur à l'abri de la lumière.

6. INFORMATIONS SUPPLEMENTAIRES

Que contient RoActemra

- La substance active est le tocilizumab.
Chaque flacon de 4 ml contient 80 mg de tocilizumab (20 mg/ml).
Chaque flacon de 10 ml contient 200 mg de tocilizumab (20 mg/ml).
Chaque flacon de 20 ml contient 400 mg de tocilizumab (20 mg/ml).
- Les autres composants sont le saccharose, le polysorbate 80, le phosphate disodique dodécahydraté, le phosphate monosodique dihydraté et l'eau pour préparations injectables.

Qu'est-ce que RoActemra et contenu de l'emballage extérieur

RoActemra est une solution à diluer pour perfusion.

La solution à diluer est transparente à opalescente, incolore à jaune pâle.

RoActemra se présente sous la forme de flacons contenant 4 ml, 10 ml ou 20 ml de solution à diluer pour perfusion.

Boîtes de 1 ou 4 flacons.

Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

Titulaire de l'Autorisation de mise sur le marché

Roche Registration Limited
6 Falcon Way
Shire Park
Welwyn Garden City
AL7 1TW
Royaume-Uni

Fabricant

Roche Pharma AG
Emil-Barell-Str. 1
D-79639 Grenzach-Wyhlen
Allemagne

Pour toute information complémentaire concernant ce médicament, veuillez prendre contact avec le représentant local du titulaire de l'autorisation de mise sur le marché :

België/Belgique/Belgien

N.V. Roche S.A.
Tél/Tel: +32 (0) 2 525 82 11

Luxembourg/Luxemburg

(Voir/siehe Belgique/Belgien)

България

Рош България ЕООД
Тел: +359 2 818 44 44

Magyarország

Roche (Magyarország) Kft.
Tel: +36 - 23 446 800

Česká republika

Roche s. r. o.
Tel: +420 - 2 20382111

Malta

(See United Kingdom,
Roche Products Ltd.
Tel: +44 (0) 1707 366000)

Danmark

Roche a/s
Tlf: +45 - 36 39 99 99

Nederland

Roche Nederland B.V.
Tel: +31 (0) 348 438050

Deutschland

Roche Pharma AG
Tel: +49 (0) 7624 140
oder
Chugai Pharma Marketing Ltd.
Zweigniederlassung Deutschland
Tel: +49 (0) 69 663000 0

Norge

Roche Norge AS
Tlf: +47 - 22 78 90 00

Eesti

Roche Eesti OÜ
Tel: + 372 - 6 177 380

Österreich

Roche Austria GmbH
Tel: +43 (0) 1 27739

Ελλάδα

Roche (Hellas) A.E.
Τηλ: +30 210 61 66 100

Polska

Roche Polska Sp.z o.o.
Tel: +48 - 22 345 18 88

España

Roche Farma S.A.
Tel: +34 - 91 324 81 00

Portugal

Roche Farmacêutica Química, Lda
Tel: +351 - 21 425 70 00

France

Roche
Tél: +33 (0) 1 46 40 50 00
ou
Chugai Pharma France
Tél: +33 (0) 1 56 37 05 20

Ireland

Roche Products (Ireland) Ltd.
Tel: +353 (0) 1 469 0700

Ísland

Roche a/s
c/o Icepharma hf
Sími: +354 540 8000

Italia

Roche S.p.A.
Tel: +39 - 039 2471

Κύπρος

Γ.Α.Σταμάτης & Σια Λτδ.
Τηλ: +357 - 22 76 62 76

Latvija

Roche Latvija SIA
Tel: +371 - 6 7039831

Lietuva

UAB "Roche Lietuva"
Tel: +370 5 2546799

România

Roche România S.R.L.
Tel: +40 21 206 47 01

Slovenija

Roche farmacevtska družba d.o.o.
Tel: +386 - 1 360 26 00

Slovenská republika

Roche Slovensko, s.r.o.
Tel: +421 - 2 52638201

Suomi/Finland

Roche Oy
Puh/Tel: +358 (0) 10 554 500

Sverige

Roche AB
Tel: +46 (0) 8 726 1200

United Kingdom

Roche Products Ltd.
Tel: +44 (0) 1707 366000
or
Chugai Pharma UK Ltd
Tel: +44 (0) 208 987 5600

La dernière date à laquelle cette notice a été approuvée est

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

Les informations suivantes sont destinées exclusivement aux professionnels de santé**Instructions pour la dilution avant l'administration**

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

Patients atteints de PR et patients atteints d'AJIs ≥ 30 kg

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

Patients atteints d'AJs < 30 kg

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

RoActemra est seulement à usage unique.

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