Actemra®

Roche Pharma (Schweiz) AG

OEMéd

Composition

Principe actif: Tocilizumab.

Excipients:

Solution à diluer pour perfusion

Saccharose, polysorbate 80, phosphate disodique *dodécahydrate*, phosphate monosodique dihydrate, eau pour injections.

Solution pour injection par voie sous-cutanée

L-histidine, hydrochlorure de L-histidine monohydrate, L-arginine, hydrochlorure de L-arginine, L-méthionine, polysorbate 80, eau pour injections.

Forme galénique et quantité de principe actif par unité

Solution à diluer pour perfusion:

- Un flacon de 4 ml contient 80 mg de tocilizumab (20 mg/ml).
- Un flacon de 10 ml contient 200 mg de tocilizumab (20 mg/ml).
- Un flacon de 20 ml contient 400 mg de tocilizumab (20 mg/ml).

Solution pour injection par voie sous-cutanée:

Une seringue prête à l'emploi de 0,9 ml contient 162 mg de tocilizumab (180 mg/ml).

Indications/Possibilités d'emploi

Polyarthrite rhumatoïde (PR) [formes i.v. et s.c.]

Actemra est indiqué pour réduire les signes et les symptômes chez les patients adultes présentant une polyarthrite rhumatoïde active modérée à sévère qui n'ont pas suffisamment répondu ou présenté des effets indésirables lors du traitement par le méthotrexate (MTX) ou par d'autres médications synthétiques modifiant le cours de l'affection rhumatismale (disease modifying anti-rheumatic drugs, DMARD) ou inhibant le facteur de nécrose tumorale (TNF). Un ralentissement de la progression des lésions structurelles et une amélioration de la capacité fonctionnelle physique ont été démontrés sous traitement combiné avec le méthotrexate (MTX). Actemra peut être administré en tant que monothérapie ou en association au méthotrexate et à d'autres DMARD usuels.

Polyarthrite rhumatoïde (PR) [forme i.v.]

Chez les patients présentant une polyarthrite rhumatoïde modérée à sévère qui n'ont auparavant pas été traités, un contrôle amélioré des symptômes et des signes de la polyarthrite rhumatoïde et un ralentissement de la progression des lésions structurelles ont été démontrés sous Actemra, aussi bien en association thérapeutique au méthotrexate qu'en monothérapie (voir sous «Propriétés/Effets»).

Arthrite juvénile idiopathique polyarticulaire (AJIp) [uniquement forme i.v.]

Actemra est indiqué, en combinaison avec le méthotrexate, pour le traitement de l'arthrite juvénile idiopathique polyarticulaire active chez des patients âgés de 2 ans et plus présentant une réponse inadéquate au méthotrexate. En cas d'intolérance au méthotrexate, Actemra peut être administré en monothérapie.

Arthrite juvénile idiopathique systémique (AJIs) [uniquement forme i.v.]

Traitement des enfants dès 2 ans et des adolescents présentant une arthrite juvénile idiopathique systémique n'ayant pas suffisamment répondu à un précédent traitement par des antirhumatismaux non stéroïdiens et par des stéroïdes. Dans les études cliniques, Actemra a été administré en association avec des corticostéroïdes et des DMARD, méthotrexate inclus. Les expériences relatives à l'utilité d'une monothérapie par Actemra sans corticostéroïdes sont limitées.

Posologie/Mode d'emploi

Remarques générales

Forme intraveineuse

Le traitement par Actemra doit être initié et effectué sous la surveillance d'un médecin ayant l'expérience de la prise en charge de patients souffrant de polyarthrite rhumatoïde (voir «Mises en garde et précautions»).

Actemra doit être dilué par du personnel médical qualifié, sous conditions d'asepsie stricte, dans une solution stérile de chlorure de sodium 0,9% (w/v) (voir «Remarques particulières», «Remarques concernant la manipulation»).

Actemra est administré sous forme de perfusion intraveineuse pendant 1 heure.

Forme sous-cutanée

La forme s.c. d'Actemra est administrée à l'aide d'une seringue prête à l'emploi à usage unique comportant un système d'aiguille de sécurité. La première injection doit être faite sous la supervision de personnel médical spécialement formé à cet effet. On remettra aux patients la carte qui leur est destinée. Il convient également d'apprécier si le patient est en mesure de faire des injections s.c. à domicile. On demandera aux patients d'informer le personnel médical avant d'appliquer la dose suivante s'ils ont présenté des symptômes de réaction allergique grave (voir «Mises en garde et précautions»).

Il convient de changer de site à chaque nouvelle injection (sites recommandés: abdomen, cuisses et bras) et d'éviter toute injection au niveau des nævi, des cicatrices ou des zones cutanées sensibles, traumatisées, hyperémiées, indurées ou non-intactes.

Adultes (polyarthrite rhumatoïde) [formes i.v. et s.c.]

Chez les adultes atteints de PR, Actemra peut être administré sous forme de perfusion i.v. ou d'injection s.c.

Posologie intraveineuse

La dose d'Actemra recommandée est de 8 mg/kg de poids corporel et est administrée une fois toutes les quatre semaines en perfusion intraveineuse d'une heure.

Les patients d'un poids supérieur à 100 kg ne doivent pas recevoir plus de 800 mg par dose isolée.

La forme i.v. d'Actemra n'est pas destinée à une administration sous-cutanée.

Posologie sous-cutanée

La dose d'Actemra recommandée chez l'adulte est de 162 mg une fois par semaine en injection sous-cutanée. Chez les patients dont le poids corporel est <60 kg et qui reçoivent du méthotrexate en comédication, la dose initiale est de 162 mg toutes les 2 semaines (voir à ce propos aussi l'étude SC-II au chapitre «Propriétés/Effets»). En cas de réponse insuffisante, la dose peut être portée à 162 mg une fois par semaine.

Chez les patients qui passent de la forme intraveineuse à la forme sous-cutanée d'Actemra, la première dose par voie s.c. sera administrée au moment normalement prévu pour la prochaine dose i.v. et ceci sous la supervision de personnel médical spécialement formé à cet effet.

La forme s.c. d'Actemra n'est pas destinée à une administration intraveineuse.

Chez les patients répondant cliniquement à une dose hebdomadaire de 162 mg d'Actemra combinée avec le méthotrexate, on peut envisager une réduction des doses à 162 mg toutes les 2 semaines après 12 semaines de traitement. Une réduction des doses chez les patients sous doses hebdomadaires en monothérapie n'est pas recommandée.

Chez les patients présentant une réponse insuffisante sous une dose hebdomadaire de 162 mg par voie sous-cutanée et un poids corporel >100 kg, on prendra en considération le passage à la forme intraveineuse d'Actemra à raison de 800 mg toutes les 4 semaines.

Enfants et adolescents: 2 à 18 ans (arthrite juvénile idiopathique polyarticulaire [AJIp])

Chez les patients atteints d'AJIp, Actemra est administré sous forme de perfusions i.v.

La dose recommandée est de 8 mg/kg de poids corporel, administrée toutes les quatre semaines (perfusion intraveineuse pendant 1 heure).

Chez les patients de <30 kg de poids corporel qui n'ont pas répondu, après 8 semaines, à la dose standard recommandée de 8 mg/kg, la dose peut être augmentée à 10 mg/kg. En cas de variations à long terme du poids corporel au cours de la croissance, la dose doit être ajustée.

Il n'existe que des données limitées concernant les enfants de moins de 5 ans.

Enfants et adolescents: 2 à 18 ans (arthrite juvénile idiopathique systémique [AJIs])

Chez les patients atteints d'AJIs, Actemra est administré sous forme de perfusions i.v.

La dose recommandée est de:

- 12 mg/kg pour les patients <30 kg de poids corporel
- 8 mg/kg pour les patients ≥30 kg de poids corporel

une fois toutes les deux semaines (perfusion intraveineuse pendant une heure).

Instructions spéciales pour la posologie

Utilisation chez les enfants et les adolescents

L'innocuité et l'efficacité d'Actemra n'ont pas été étudiées chez les enfants et chez les adolescents souffrant d'autres affections articulaires que l'AJIp ou l'AJIs. Les enfants de moins de deux ans n'ont pas fait l'objet d'études.

Utilisation chez des patients âgés (≥65 ans)

Aucun ajustement de la dose n'est nécessaire.

Patients avec insuffisance rénale

Aucun ajustement posologique n'est nécessaire pour les patients présentant une insuffisance rénale légère. Actemra n'a pas été évalué chez les patients présentant une insuffisance rénale modérée à sévère.

Patients avec insuffisance hépatique

Actemra n'a pas été étudié chez les patients avec insuffisance hépatique.

Patients avec transaminases augmentées

Sous Actemra, des variations des paramètres de laboratoire, qui nécessitent un ajustement de la posologie, sont souvent observées:

Chez les patients dont les transaminases sont augmentées (ALAT ou ASAT supérieures à 1,5× ULN), le traitement par Actemra ne doit être instauré qu'avec la plus grande prudence. Actemra ne doit pas être administré aux patients présentant des taux d'ALAT ou d'ASAT >5× ULN.

Chez les patients adultes atteints de PR, les taux de transaminases doivent être contrôlés 4 à 8 semaines après le début du traitement, puis aussi souvent que le médecin traitant le juge utile.

Chez les patients souffrant d'AJIp ou d'AJIs, les taux de transaminases doivent être contrôlés au moment de la deuxième perfusion, puis aussi souvent que le médecin traitant le juge utile.

En cas d'augmentation des taux d'ALAT ou d'ASAT >1 à 3× ULN, il est recommandé de procéder à un ajustement de la dose des DMARD, tels que MTX, léflunomide ou sulfasalazine, administrés en même temps qu'Actemra.

Patients traités par Actemra par voie intraveineuse:

En cas d'augmentation supérieure à 1 à 3× ULN, persistante malgré ces mesures, un ajustement de la dose d'Actemra doit être entrepris afin d'obtenir la normalisation des taux d'ALAT/ASAT (réduction de la dose d'Actemra à 4 mg/kg ou interruption du traitement jusqu'à normalisation des taux d'ALAT/ASAT, puis reprise du traitement à raison de 4 mg/kg ou 8 mg/kg, si cela est possible du point de vue clinique).

Patients traités par Actemra par voie sous-cutanée:

En cas de taux durablement augmenté à ce niveau, il convient de réduire le rythme des injections à une fois toutes les deux semaines ou d'interrompre le traitement par le tocilizumab jusqu'à normalisation des taux d'ALAT/ASAT. La reprise du traitement peut avoir lieu à raison d'une injection par semaine ou toutes les deux semaines si cela est possible du point de vue clinique.

En cas de taux d'ALAT/ASAT >3 à 5× ULN confirmés lors de plusieurs dosages, le traitement par Actemra doit être interrompu. Le traitement par Actemra peut être repris, à la dose de 4 mg/kg ou de 8 mg/kg de poids corporel, dès que les transaminases du patient ont à nouveau atteint des taux <3× ULN.

Patients avec neutrophiles ou thrombocytes abaissés

Le traitement est déconseillé chez les patients présentant un nombre absolu de neutrophiles <0,5× 10^9/l ou un nombre de thrombocytes <50× 10^9/l.

La numération des neutrophiles et des thrombocytes doit être contrôlée 4 à 8 semaines après le début du traitement, puis aussi souvent que le médecin traitant le juge utile.

Neutrophiles

Patients traités par Actemra par voie intraveineuse:

Lorsque le nombre de neutrophiles devient inférieur à 1× 10^9/l, mais reste supérieur à 0,5× 10^9/l, le traitement doit être interrompu. Dès que le nombre de neutrophiles redevient supérieur à 1× 10^9/l, le traitement par Actemra peut être repris à la dose réduite de 4 mg/kg de poids corporel. Le retour à la dose de 8 mg/kg de poids corporel est recommandé si cela est possible du point de vue clinique.

Patients traités par Actemra par voie sous-cutanée:

Dès que le nombre de neutrophiles redevient supérieur à 1× 10^9/l, le traitement peut être repris au rythme d'une injection toutes les deux semaines, avec augmentation à une injection par semaine si cela est possible du point de vue clinique.

Thrombocytes

Lorsque le nombre de thrombocytes devient inférieur à 100× 10^9/l, mais reste supérieur à 50× 10^9/l, le traitement doit être interrompu.

Patients traités par Actemra par voie intraveineuse:

Dès que le nombre de thrombocytes redevient supérieur à 100× 10^9/l, le traitement par Actemra peut être repris à la dose réduite de 4 mg/kg de poids corporel. Le retour à la dose de 8 mg/kg de poids corporel est recommandé si cela est possible du point de vue clinique.

Patients traités par Actemra par voie sous-cutanée:

Dès que le nombre de thrombocytes redevient supérieur à 100×10^9/l, le traitement peut être repris au rythme d'une injection toutes les deux semaines, avec augmentation à une injection par semaine si cela est possible du point de vue clinique.

Contre-indications

Hypersensibilité connue au principe actif ou à l'un des excipients conformément à la composition de la préparation.

Combinaison avec les inhibiteurs du TNF-alfa simultanément ou jusqu'à 1 mois après traitement par des anticorps anti-TNF.

Mises en garde et précautions

Pour améliorer la traçabilité des médicaments biologiques, on indiquera clairement la désignation commerciale d'Actemra dans les dossiers médicaux. La substitution par un autre biologique nécessite l'accord du médecin prescripteur. Les indications de la présente information professionnelle s'appliquent exclusivement à Actemra.

Infections

Des infections sévères et dans certains cas fatales ont été observées chez des patients ayant reçu des substances immunosuppressives, dont le tocilizumab.

Actemra ne devrait pas être administré à des patients présentant une infection active. Chez les patients avec infections récidivantes ou chez ceux qui souffrent d'une maladie favorisant la survenue d'infections (par exemple diverticulite, diabète), la prudence est de mise lors du traitement.

Une surveillance du traitement, destinée à reconnaître à temps une infection sévère, est recommandée, car les signes et les symptômes d'une inflammation aiguë peuvent être peu marqués. Il convient d'aviser les patients, ainsi que les parents/les personnes encadrant des enfants et des adolescents souffrant d'AJIp ou d'AJIs qu'ils doivent prendre contact sans tarder avec leur médecin en cas de survenue de symptômes suggérant une infection, afin que les investigations nécessaires soient entreprises sans délai et qu'un traitement adéquat puisse être instauré.

Immunosuppression

La réponse immunitaire humorale peut être perturbée sous traitement par Actemra.

Complications d'une diverticulite

Chez les adultes, des cas de perforation diverticulaire ont été rapportés en tant que complications d'une diverticulite. Le tocilizumab doit donc être utilisé avec précaution chez les patients présentant un ulcère gastro-intestinal ou une diverticulite ou des antécédents correspondants. Si des douleurs abdominales aiguës surviennent, les patients doivent être évalués sans délai afin qu'une perforation gastro-intestinale puisse être identifiée à temps.

Tuberculose

Avant le début d'un traitement par Actemra, un bilan à la recherche d'une infection latente par la tuberculose doit être entrepris. Les patients avec tuberculose latente devraient recevoir un traitement antimycobactérien standard avant l'instauration d'un traitement par Actemra.

Réactions d'hypersensibilité

Après la mise sur le marché, des événements de type hypersensibilité sévère et anaphylaxie sont survenus, dont certains d'issue fatale. Ces cas ont été observés chez des patients ayant reçu différentes doses d'Actemra, avec ou sans traitements concomitants contre l'arthrite, prémédication ou antécédents de réaction d'hypersensibilité. Ces événements sont en partie survenus dès la première perfusion d'Actemra.

Les réactions anaphylactiques peuvent notamment se manifester par des symptômes circulatoires, une obstruction bronchique, un angioœdème (éventuellement des voies respiratoires) et des symptômes abdominaux ou cutanés (urticaire, érythème, prurit). Avant d'administrer Actemra, il convient de demander aux patients s'ils ont eu de tels symptômes ou d'autres effets indésirables lors de perfusions antérieures et comment ils ont supporté ceux-ci. En outre, il faut s'assurer de disposer des moyens appropriés et du personnel nécessaire pour traiter en urgence une réaction anaphylactique. Les patients doivent être étroitement surveillés pendant et après la perfusion. En cas de survenue de réactions anaphylactiques ou d'autres réactions d'hypersensibilité sévères, arrêter immédiatement et définitivement l'administration du tocilizumab et instaurer un traitement approprié (outre positionnement, oxygène et substitution volumique, adrénaline IM généralement à une dose de 0,3 mg à répéter évent., puis autres médicaments tels que des antihistaminiques et des glucocorticoïdes).

Si on envisage une application sous-cutanée du médicament sans supervision médicale, les patients doivent avant l'instauration du traitement être informés des symptômes possibles d'une réaction d'hypersensibilité. A cette fin, Roche met à disposition du personnel médical et des patients une série de brochures de formation et d'information (passeport-patient, brochure pour les patients «Ce que vous devez savoir à propos d'Actemra», brochure pour les médecins «Informations importantes sur l'efficacité

et la sécurité», ainsi que la «Marche à suivre pour le dosage/l'utilisation»). En cas de réaction d'hypersensibilité, les patients doivent immédiatement informer leur médecin et, le cas échéant, le consulter en urgence.

Hépatopathie active et insuffisance hépatique

Une augmentation des transaminases peut survenir pendant le traitement par Actemra, notamment en cas d'administration conjointe avec du MTX. Pour cette raison, la prudence est de rigueur lors du traitement par Actemra chez les patients présentant une hépatopathie active ou une insuffisance hépatique.

Lors des études cliniques, une augmentation légère à modérée, transitoire et parfois répétée, des transaminases (ALAT ou ASAT) a été observée sous traitement par Actemra, sans qu'il en résulte une atteinte hépatique chronique. Une telle augmentation était plus souvent observée lorsque des médicaments potentiellement hépatotoxiques (par exemple le MTX) étaient utilisés en combinaison avec Actemra.

Les recommandations relatives à l'ajustement posologique chez les patients avec transaminases augmentées sont indiquées au chapitre «Posologie/Mode d'emploi, Instructions spéciales pour la posologie».

Réactivation d'une hépatite B

De rares cas de réactivation d'une hépatite B ont été observés lors de l'utilisation de traitements immunosuppresseurs dans la polyarthrite rhumatoïde. A ce jour, il n'existe pas de données permettant d'exclure avec certitude la possibilité d'une réactivation d'une hépatite chez les patients sous traitement par Actemra.

Vaccinations préventives

Les vaccins vivants de même que les vaccins atténués ne devraient pas être administrés en même temps qu'Actemra, car on ne dispose d'aucune donnée clinique sur la sécurité de telles associations.

Aucune donnée n'est disponible sur la transmission secondaire d'une infection à des patients traités par Actemra à partir de personnes ayant reçu un vaccin vivant. De même, on ne dispose d'aucunes données sûres concernant la virémie ou les effets sur les réactions vaccinales après vaccination active. La formation d'anticorps en réaction à une vaccination préventive peut être perturbée.

Une étude clinique réalisée chez 91 patients a montré que la réponse immunitaire à 12 antigènes pneumococciques après vaccination par Pneumovax-23 était diminuée chez les patients sous Actemra et méthotrexate par rapport au groupe témoin de patients sous méthotrexate seulement. Dans ces deux groupes, la proportion de patients avec augmentation du titre d'anticorps contre l'anatoxine tétanique se situait à env. 40% et était donc inférieure à la proportion de répondeurs observée dans une population vaccinée en bonne santé. C'est pourquoi les vaccinations par des antigènes pneumococciques et tétaniques doivent être réalisées avant le début d'un traitement par Actemra.

Il est recommandé, chez tous les patients, en particulier chez les enfants et les adolescents souffrant d'AJIp ou d'AJIs, de mettre à jour toutes les vaccinations conformément aux directives de vaccination, et ce si possible avant le début du traitement par Actemra. L'intervalle temporel entre un vaccin vivant et l'instauration d'un traitement par Actemra doit correspondre aux directives actuelles de vaccination relatives aux principes actifs immunosuppresseurs.

Influence sur le diagnostic sérologique des infections

Il n'est pas possible d'exclure un éventuel retentissement du traitement par Actemra sur le diagnostic sérologique d'infections spécifiques, car aucune investigation sur cette question n'a été entreprise.

Effets sur la numération/formule sanguine

Des cas de diminution du nombre de neutrophiles et de thrombocytes ont été observés sous traitement par 8 mg/kg de poids corporel d'Actemra associé à des DMARD usuels.

Chez les patients présentant un faible nombre de granulocytes neutrophiles ou de thrombocytes (c'est-à-dire un nombre absolu de neutrophiles $<2\times 10^9$/l resp. un nombre de thrombocytes $<100\times 10^9$/l), le traitement par Actemra doit être instauré avec prudence.

Les recommandations relatives à l'ajustement posologique chez les patients avec neutrophiles ou thrombocytes abaissés sont indiquées au chapitre «Posologie/Mode d'emploi, Instructions spéciales pour la posologie».

Affections malignes

Le risque de survenue d'une affection maligne est augmenté chez les patients atteints de polyarthrite rhumatoïde. Les données cliniques disponibles ne permettent pas d'estimer l'incidence des affections malignes après administration d'Actemra, bien que ces données ne suggèrent pas que le risque soit augmenté. Les résultats des études sur la sécurité d'emploi au long cours ne sont pas encore disponibles.

Risques cardiovasculaires

Les patients atteints de polyarthrite rhumatoïde présentent un risque de maladies cardiovasculaires augmenté. C'est notamment le cas des patients avec facteurs de risque tels qu'hypertension artérielle, dyslipidémie et diabète sucré chez lesquels une surveillance étroite (ECG, mesure de la pression sanguine) est indispensable.

Activation du système du complément

Il n'est pas possible d'exclure une éventuelle activation du système du complément sous traitement par Actemra. Les données précliniques et cliniques actuellement disponibles ne fournissent aucun indice suggérant que ce serait le cas.

Paramètres du métabolisme des lipides

Des élévations des paramètres du métabolisme des lipides comme p.ex. le cholestérol total, les triglycérides et/ou les lipoprotéines de basse densité (LDL) ont été observées.

Une détermination des paramètres du métabolisme des lipides doit être effectuée chez les patients adultes atteints de PR, ainsi que chez les patients atteints d'AJIp ou d'AJIs 4 à 8 semaines après le début du traitement par Actemra. Les patients doivent être traités d'après les directives cliniques locales pour le traitement de l'hyperlipidémie.

Affections démyélinisantes

Le médecin doit être attentif aux symptômes qui pourraient éventuellement suggérer l'apparition nouvelle d'une maladie démyélinisante du SNC. En effet, le potentiel du tocilizumab à induire une démyélinisation du système nerveux central est inconnu à l'heure actuelle.

Syndrome d'activation macrophagique (SAM)

Le SAM est une affection grave, engageant le pronostic vital, susceptible de se développer chez des patients souffrant d'AJIs. Actemra n'a pas fait l'objet d'études cliniques chez les patients pendant un épisode de SAM.

Interactions

L'administration concomitante d'autres médicaments antirhumatismaux – MTX, chloroquine et ses dérivés (antimalariens), immunosuppresseurs (azathioprine, léflunomide), de corticostéroïdes (prednisone et ses dérivés), d'acide folique et ses dérivés, d'anti-inflammatoires non stéroïdiens (diclofénac, ibuprofène, naproxène, méloxicam), d'inhibiteurs sélectifs de la COX-2 (célécoxib) – ou d'analgésiques (paracétamol, tramadol, codéine et ses dérivés) n'influence pas la pharmacocinétique du tocilizumab.

L'administration simultanée d'une dose unique de 10 mg de tocilizumab par kg sur un fond de 10-25 mg de MTX une fois par semaine n'a pas eu d'effet cliniquement significatif sur l'exposition au MTX.

L'association d'Actemra et d'autres médicaments produits par génie génétique tels que, par exemple, des inhibiteurs du facteur de nécrose tumorale (TNF) n'a pas été étudiée.

L'expression des enzymes CYP450 hépatiques est réprimée par les cytokines qui stimulent les inflammations chroniques, comme p.ex. l'IL-6. Pour cette raison, l'expression des CYP450 peut être modifiée lorsqu'une inhibition des cytokines est déclenchée par le tocilizumab.

Les études in vitro conduites avec des hépatocytes humains ont montré que l'IL-6 induit une diminution de l'expression des enzymes CYP1A2, CYP2C9, CYP2C19 et CYP3A4. Le tocilizumab normalise l'expression de ces enzymes.

Les concentrations de simvastatine, qui est métabolisée par le CYP3A4, étaient diminuées de 57% une semaine après une dose unique de tocilizumab. Pour cette raison, les patients qui prennent des médicaments dont la posologie est ajustée individuellement et qui sont métabolisés par le CYP450 3A4, 1A2 ou 2C9 (p.ex. l'atorvastatine, les bloqueurs des canaux calciques, la théophylline, la warfarine, la phénytoïne, la ciclosporine et les benzodiazépines) doivent être contrôlés au début et à la fin d'un traitement par le tocilizumab et la posologie de ces autres substances doit être ajustée si nécessaire. Compte tenu de la longue demi-vie d'élimination du tocilizumab, son effet sur l'activité des enzymes CYP450 peut persister pendant plusieurs semaines après la fin du traitement.

Grossesse/Allaitement

Grossesse

Il n'existe pas de données suffisantes concernant l'utilisation d'Actemra chez les femmes enceintes.

Une étude menée sur des singes n'a pas révélé de potentiel tératogène mais a cependant mis en évidence un nombre accru d'avortements spontanés/de décès embryo-fœtaux avec des doses élevées.

Le risque potentiel pour l'être humain n'est pas connu.

Actemra ne doit pas être utilisé pendant la grossesse, sauf si le médecin traitant considère qu'il est absolument indispensable d'y avoir recours.

Allaitement

Chez la souris, l'excrétion d'un anticorps succédané du tocilizumab dans le lait maternel a pu être démontrée (voir «Données précliniques»). On ne sait pas si Actemra passe dans le lait maternel; il convient donc d'interrompre l'allaitement si on considère indispensable l'utilisation du médicament.

Effet sur l'aptitude à la conduite et l'utilisation de machines

Aucune étude concernant l'aptitude à la conduite d'un véhicule et l'utilisation de machines n'a été entreprise. Aucun indice ne suggère toutefois que le traitement par Actemra puisse affecter l'aptitude à la conduite et l'utilisation de machines.

Effets indésirables

Arthrite rhumatoïde

Patients traités par Actemra en perfusions intraveineuses:

Parmi les 4'009 patients atteints de PR inclus dans les études cliniques, 3'577 ont été traités pendant au moins 6 mois, 3'296 l'ont été pendant au moins 1 année, 2'806 pendant au moins 2 ans et 1'222 pendant 3 ans.

Patients traités par Actemra en injections sous-cutanées:

La sécurité d'Actemra par voie sous-cutanée dans la PR a été testée dans le cadre de l'étude SC-I (WA22762). Cette dernière a porté sur l'efficacité et la sécurité du tocilizumab à raison de 162 mg une fois par semaine par rapport à 8 mg/kg i.v. chez 1262 patients d'âge adulte atteints de PR. Tous les patients de cette étude ont reçu un traitement de base constitué d'un ou de plusieurs DMARDs non-biologiques. La sécurité et l'immunogénicité observées avec le tocilizumab administré par voie s.c. correspondait au profil de sécurité constaté avec le tocilizumab i.v. Aucun nouvel effet indésirable ni effet indésirable inattendu n'a été rapporté. Dans les groupes de traitement sous tocilizumab s.c., on a observé une fréquence plus élevée de réactions au niveau du site d'injection que dans les groupes traités avec la forme i.v. (voir «Efficacité clinique»).

Les effets indésirables les plus fréquemment signalés (chez ≥5% des patients sous monothérapie ou sous traitement combiné avec des DMARD usuels) étaient des infections des voies respiratoires supérieures, des rhinopharyngites, des céphalées, une hypertension et une augmentation de l'alanine-aminotransférase (ALAT).

Les effets indésirables ont été classés par type d'organe et fréquence et répartis entre les catégories suivantes: très fréquents (≥1/10); fréquents (≥1/100 à <1/10); occasionnels (≥1/1'000 à <1/100); fréquence inconnue (ne peut être déterminée sur la base de l'expérience post-commercialisation).

Troubles du système immunitaire

Fréquents: réactions d'hypersensibilité.

Occasionnels: réactions anaphylactiques (dont certaines ont été fatales) (voir «Mises en garde et précautions»).

Infections et infestations

Très fréquents: infections des voies respiratoires supérieures (12,4%).

Fréquents: Herpes simplex bucco-labial, zona.

Des cas isolés d'infections opportunistes (également sévères et dans certains cas mortelles) ont été rapportés.

Troubles de la circulation sanguine et lymphatique

Fréquents: leucopénie, neutropénie.

Occasionnels: Thrombopénie

Troubles endocriniens

Occasionnels: hypothyroïdie.

Troubles du métabolisme et de la nutrition

Fréquents: hypercholestérolémie.

Occasionnels: hypertriglycéridémie.

Troubles du système nerveux

Fréquents: céphalées, vertiges.

Troubles oculaires

Fréquents: conjonctivite.

Troubles fonctionnels vasculaires

Fréquents: hypertension artérielle.

Organes respiratoires

Fréquents: toux, dyspnée.

Troubles gastro-intestinaux

Fréquents: stomatite, gastrite, douleurs abdominales.

Occasionnels: diverticulite, perforation gastro-intestinale, ulcère gastrique.

Troubles hépato-biliaires

Fréquents: augmentation des transaminases.

Occasionnels: augmentation de la bilirubine totale.

Troubles cutanés et des tissus sous-cutanés

Fréquents: cellulite, éruption, prurit, urticaire.

Fréquence inconnue: des cas de syndrome de Stevens-Johnson (SJS) ont été rapportés sous traitement par tocilizumab.

Troubles rénaux et urinaires

Occasionnels: lithiase rénale.

Troubles généraux et réactions au site d'administration

Fréquents: œdème périphérique, réaction au niveau du site d'injection.

Investigations

Fréquents: prise pondérale.

Immunogénicité

Patients avec PR: application i.v.: des anticorps dirigés contre le tocilizumab ont été observés dans 1,6% des cas et des anticorps neutralisants dans 1,1% des cas, ces derniers n'ayant eu aucune influence sur l'efficacité.

Au total, 1454 patients exposés au tocilizumab s.c. ont été testés pour les anticorps anti-tocilizumab. Treize patients (0,9%) ont développé des anticorps anti-tocilizumab positifs, dont 12 (0,8%) avaient des anticorps anti-tocilizumab neutralisants. Cinq patients (0,3%) étaient positifs pour des anticorps d'isotype IgE.

On n'a pas observé de corrélation entre le développement des anticorps et la réponse clinique ou la survenue d'effets indésirables.

Patients avec AJIs: l'ensemble des 112 patients inclus dans les études cliniques pédiatriques ont fait l'objet d'une recherche d'anticorps anti-tocilizumab au moment de l'inclusion. Deux patients ont développé des anticorps anti-tocilizumab positifs; l'un d'entre eux a développé une réaction d'hypersensibilité qui a conduit à son exclusion de l'étude.

AJIp: un patient du groupe 10 mg/kg <30 kg a développé des anticorps anti-tocilizumab sans développement d'une réaction d'hypersensibilité, avec pour conséquence l'exclusion de l'étude.

Réactions au niveau du site d'injection:

Pendant la phase contrôlée de six mois de l'étude SC-I, la fréquence des réactions au niveau du site d'injection était de 10,1% (64/631) sous injections s.c. hebdomadaires d'Actemra contre 2,4% (15/631) sous injections s.c. hebdomadaires de placebo (groupe IC). Les réactions au niveau du site d'injection (comprenant un érythème, un prurit, des douleurs ou un hématome) étaient de grade de sévérité léger à modéré. La plupart de ces réactions ont cicatrisé sans traitement particulier et n'ont pas nécessité l'interruption du traitement par Actemra.

Polyarthrite rhumatoïde au stade précoce

Au cours de l'étude VI (WA19926), 1162 patients présentant une PA modérée à sévère au stade précoce et n'ayant auparavant été traités ni par le MTX, ni par un agent biologique ont été investigués. Le profil de sécurité dans les groupes de traitement par le tocilizumab a dans l'ensemble correspondu au profil de sécurité connu du tocilizumab (voir aussi sous «Effets indésirables»).

Dans l'étude VI, chez les patients adultes qui présentaient une PA active modérée à sévère au stade précoce (durée moyenne de la maladie ≤6 mois) et qui n'avaient auparavant pas été traités par le MTX, une diminution du nombre de neutrophiles et de thrombocytes ainsi que des élévations des taux des lipides ont été constatées plus fréquemment sous Actemra en association au MTX et également en monothérapie par Actemra que sous MTX seul; par ailleurs, sous association d'Actemra et de MTX, les élévations des taux d'ALAT, d'ASAT et de bilirubine ont également été plus fréquentes que sous MTX seul.

Arthrite juvénile idiopathique polyarticulaire

L'innocuité du tocilizumab par voie intraveineuse a été étudiée chez 188 patients pédiatriques âgés de 2 à 17 ans et souffrant d'AJIp. L'exposition globale dans la population de l'ensemble des patients exposés au tocilizumab était de 184,4 années-patients. La nature des effets indésirables chez les patients atteints d'AJIp était généralement comparable à celle des effets indésirables chez les patients atteints de PR ou d'AJIs (voir «Effets indésirables»). Des arrêts de traitement motivés par des raisons de sécurité

d'emploi ont été observés chez un patient sur 28 du groupe 10 mg/kg (<30 kg), chez un patient sur 34 du groupe 8 mg/kg (<30 kg) et chez 3 patient sur 119 du groupe 8 mg/kg (>30 kg).

Maladies auto-immunes

Au cours des études cliniques, des cas isolés de myasthénie (myasthenia gravis), de sclérose systémique et d'uvéite ont été observés. Les patients souffrant d'AJIp présentent habituellement un risque plus élevé de maladies auto-immunes. La relation de causalité avec le tocilizumab n'est mal comprise.

Infections

Dans la population de l'ensemble des patients exposés au tocilizumab, la fréquence des infections s'élevait à 163,7 par 100 années-patients. Les événements les plus souvent observés étaient des rhinopharyngites et des infections des voies aériennes supérieures.

La fréquence des infections graves était numériquement plus élevée, de 12,2 par 100 années-patients, avec 3 événements chez les patients <30 kg recevant 10 mg/kg de tocilizumab, que chez les patients <30 kg recevant 8 mg/kg de tocilizumab (3,7 par 100 années-patients, pour 1 événement) et que chez les patients >30 kg recevant 8 mg/kg de tocilizumab (4,0 par 100 années-patients, pour 1 événement). En outre, la proportion de patients présentant des infections ayant entraîné l'arrêt du traitement était numériquement plus élevée (21,4%) chez les patients <30 kg recevant 10 mg/kg de tocilizumab que chez les patients >30 kg recevant 8 mg/kg de tocilizumab (7,6%).

Réaction à la perfusion

Sont définies comme des réactions à la perfusion tous les événements qui surviennent pendant une perfusion ou au cours des 24 heures qui suivent. Dans la population de l'ensemble des patients exposés au tocilizumab, 11 patients (5,9%) ont présenté une réaction à la perfusion pendant celle-ci et 38 patients (20,2%) au cours des 24 heures suivantes. Les événements les plus fréquents survenus pendant la perfusion étaient des céphalées, des nausées et une hypotension; les événements survenus au cours des 24 heures après la perfusion les plus fréquents étaient des vertiges et une hypotension. De manière générale, la nature des effets indésirables observés pendant ou au cours des 24 heures après la perfusion était comparable à celle des effets indésirables chez les patients atteints de PR ou d'AJIs. Aucune hypersensibilité en relation avec le tocilizumab ayant nécessité un arrêt du traitement n'a été rapportée.

Paramètres de laboratoire dans la population de patients atteints d'AJIp exposée au tocilizumab

Une diminution du nombre des neutrophiles à moins de 1×10^9/l a été constatée chez 3,7% des patients. Aucune relation claire entre la diminution du nombre des neutrophiles à moins de 1×10^9/l et la survenue d'infections graves n'a été mise en évidence. 1% des patients a présenté une diminution du nombre des thrombocytes à $\leq 50\times 10^9$/l sans événement hémorragique associé. Des augmentations des ALAT ou des ASAT ≥3× ULN sont survenues chez 3,7% des patients resp. <1% des patients souffrant d'AJIp exposés au tocilizumab. Une augmentation du cholestérol total >1,5-2× ULN est survenue chez un patient (0,5%) de même qu'une augmentation du cholestérol LDL >1,5-2× ULN sont survenues chez un patient (0,5%).

Arthrite juvénile idiopathique systémique

L'innocuité d'Actemra par voie intraveineuse dans l'AJIs a été étudiée chez 112 patients pédiatriques âgés de 2 à 17 ans. Dans la phase contrôlée en double aveugle d'une durée de 12 semaines de l'étude clinique, 75 patients ont été traités par Actemra (8 ou 12 mg/kg en fonction du poids corporel). Après 12 semaines ou à la survenue d'un phénomène d'échappement dû à l'aggravation de la maladie, les patients ont été traités dans la phase d'extension ouverte en cours.

De manière générale, les effets indésirables observés chez les patients souffrant d'AJIs étaient comparables à ceux observés chez les patients souffrant de PR (voir ci-dessus «Effets indésirables»).

Surdosage

Il n'existe que peu de données concernant le surdosage par Actemra. Un cas de surdosage accidentel a été rapporté: il s'agissait d'un patient avec myélome multiple ayant reçu une dose unique de 40 mg/kg de poids corporel par voie intraveineuse. Aucun effet indésirable n'a été observé.

Chez des volontaires en bonne santé ayant reçu des doses unitaires allant jusqu'à 28 mg/kg de poids corporel par voie intraveineuse, aucun effet secondaire grave n'a été constaté et un cas de neutropénie dose-dépendante a été rapporté.

Propriétés/Effets

Code ATC: L04AC07

Mécanisme d'action

Le tocilizumab est un anticorps monoclonal recombinant humanisé de type IgG1 dirigé contre les récepteurs de l'interleukine-6 humaine.

Le tocilizumab se lie aussi bien aux récepteurs solubles qu'aux récepteurs liés aux membranes de l'IL-6 (sIL-6R et mIL-6R) et inhibe la transmission des signaux. L'IL-6 est une cytokine pléiotrope pro-

inflammatoire produite par de nombreuses cellules dont les cellules T et B, les lymphocytes, les monocytes et les fibroblastes. L'IL-6 intervient dans différents processus physiologiques tels que l'activation des cellules T, le déclenchement de la sécrétion des Ig par les cellules B, le déclenchement de la synthèse des protéines hépatiques de la phase aiguë et la stimulation de l'hématopoïèse. L'IL-6 joue un rôle dans la pathogenèse d'affections telles que les réactions inflammatoires, l'ostéoporose et les néoplasies.

Pharmacodynamie

Le traitement par Actemra provoque une diminution rapide de la protéine C-réactive, de la vitesse de sédimentation érythrocytaire, de la protéine amyloïde sérique A, des protéines de la phase aiguë et du nombre des plaquettes, ainsi qu'une augmentation du taux d'hémoglobine. L'inhibition de l'IL-6 entraîne une augmentation de la disponibilité du fer suite à la diminution du taux d'hepcidine, une protéine de la phase aiguë. Chez les patients sous traitement par Actemra, une normalisation de la CRP était observée dès la deuxième semaine et le taux est ensuite resté constant pendant toute la période de traitement.

Une neutropénie s'observe sous traitement par le tocilizumab avec un nadir vers les jours 3 à 6 (voir «Mises en garde et précautions»).

Efficacité clinique

Polyarthrite rhumatoïde

Patients traités par Actemra par voie intraveineuse

L'effet d'Actemra, aux doses de 2, 4 et 8 mg/kg toutes les quatre semaines, en combinaison avec du méthotrexate ou en monothérapie, a été évalué lors de deux études de posologie. Cinq études contrôlées en double aveugle de phase III – d'une durée comprise entre 3 et 6 mois – ont évalué les effets d'Actemra chez des patients souffrant de polyarthrite rhumatoïde d'intensité modérée à sévère (score DAS28 moyen de 6,5 à 7) et réfractaires à un traitement préalable par 1 à 3 DMARD. La maladie devait évoluer depuis une durée moyenne d'au moins 6 mois et, pour l'ensemble des patients, la durée médiane d'évolution était de 7 à 9 ans. Tous les patients avaient bénéficié d'un traitement préalable par du méthotrexate à une dose comprise entre 10 et 25 mg dans les études WA17822 et WA17823 ou par un DMARD dans l'étude WA18063. L'étude WA18062 incluait des patients ayant préalablement également reçu, en traitement de complément, des inhibiteurs du TNF-alfa.

Le critère de jugement principal était le score ACR20 (amélioration de 20% selon les critères de l'American College of Rheumatology). Les critères de jugement secondaires étaient l'ACR50, l'ACR70 et l'ACRn, le Disease Activity Score DAS28 ainsi que les critères EULAR, auxquels s'ajoutaient, dans certaines études, la qualité de vie. Le nombre total de patients traités par Actemra s'élevait à 1'406, et celui des patients bénéficiant d'un traitement de fond par un DMARD à 1'010.

Les résultats à 24 semaines de ces études démontrent l'efficacité d'Actemra tant au niveau du critère de jugement principal que sur les autres échelles utilisées à cet effet, et ce à la dose de 4 mg/kg comme à celle de 8 mg/kg, les meilleurs résultats étant obtenus avec 8 mg/kg de tocilizumab.

Dans une autre étude, WA17824, l'efficacité du tocilizumab a été comparée à celle du méthotrexate. Cet essai incluait des patients souffrant d'une polyarthrite rhumatoïde d'intensité modérée à sévère qui n'avaient pas reçu de méthotrexate au cours des six derniers mois et chez lesquels l'arrêt du traitement par le méthotrexate n'avait pas été motivé par une intolérance ou par l'absence de réponse au traitement. La durée d'évolution médiane de la maladie était de 3 ans. Le traitement préalable par un DMARD avait été poursuivi pendant une durée médiane de 1,0 (0-7) an. Après une période de run-in de 8 semaines (au cours de laquelle un traitement de secours était autorisé), les participants ont été randomisés entre soit 7,5 mg de méthotrexate (dose augmentée par la suite jusqu'à 20 mg), soit 8 mg/kg d'Actemra. Avec un taux de 70% pour le critère de jugement principal, le score ACR20 après 24 semaines, Actemra 8 mg/kg s'est montré supérieur au méthotrexate (52,5%).

Cette étude avait mis en évidence des différences marquées, en termes de réponse ACR20, entre les groupes de patients sous méthotrexate et ceux sous tocilizumab selon les régions et les sous-groupes: 38% contre 48% en Amérique du Nord, 58% contre 80% en Europe, les résultats, par rapport au méthotrexate, étant meilleurs chez les patients négatifs pour le facteur rhumatoïde que chez les patients positifs pour ce facteur. Il n'existe pas encore de données pour une période de plus de 24 semaines.

Le traitement a été poursuivi chez des patients lors de deux études ouvertes de longue durée. Les résultats de plus de deux ans disponibles à ce jour montrent que les effets bénéfiques persistent.

En ce qui concerne l'influence sur la progression radiologique, on dispose de données sur 2 ans provenant de l'étude WA17823. Ces données montrent que le tocilizumab associé au méthotrexate ralentit significativement la progression radiologique (quantifiée par le score de Sharp modifié par Genant) par rapport au placebo associé au méthotrexate. 83% des patients n'ont en effet présenté aucune progression de leurs lésions structurelles sous traitement par le tocilizumab/méthotrexate, contre 67% des patients traités par le placebo/MTX.

PA au stade précoce sans traitement antérieur par le MTX (WA19926)

L'étude VI, une étude qui a porté sur une période de plus de 2 ans, a examiné 1162 patients adultes qui n'avaient auparavant pas été traités par le MTX et qui présentaient une PA active modérée à sévère au stade précoce (durée moyenne de la maladie ≤6 mois). Dans cette étude, l'efficacité d'un traitement associant du tocilizumab administré par voie intraveineuse à raison de 4 ou de 8 mg/kg toutes les 4 semaines et du MTX, celle d'une monothérapie par le tocilizumab administré par voie intraveineuse à raison de 8 mg/kg et celle d'une monothérapie par le MTX ont été examinées sur une période de 104 semaines en ce qui concerne la réduction des signes et des symptômes ainsi que la vitesse de progression des lésions articulaires. Le critère d'évaluation primaire était la proportion des patients présentant une rémission du score DAS28 (DAS28 <2,6) à la semaine 24. Dans le groupe traité par le tocilizumab à raison de 8 mg/kg + le MTX et également dans celui sous monothérapie par le tocilizumab, le critère d'évaluation primaire a été atteint chez significativement plus de patients que dans le groupe sous monothérapie par le MTX (voir les indications exactes concernant 3 des 4 groupes de traitement de cette étude dans le tableau 1 ci-dessous). Dans le groupe traité par le tocilizumab à raison de 8 mg/kg + le MTX, des résultats statistiquement significatifs ont été obtenus également en ce qui concerne les critères d'évaluation secondaires les plus importants.

Tableau 1: Résultats de l'étude VI (WA19926) concernant l'efficacité chez les patients présentant une PA au stade précoce sans traitement antérieur par le MTX

	TCZ 8 mg/kg + MTX N=290	TCZ 8 mg/kg + placebo N=292	placebo + MTX N=287
Critère d'évaluation primaire			
Rémission selon le score DAS28			
Semaine 24, n (%)	130 (44.8)***	113 (38.7)***	43 (15.0)
Critères d'évaluation secondaires les plus importants			
Rémission selon le score DAS28			
Semaine 52, n (%)	142 (49.0)***	115 (39.4)	56 (19.5)
ACR			
Semaine 24:			
ACR20, n (%)	216 (74.5)*	205 (70.2)	187 (65.2)
ACR50, n (%)	165 (56.9)**	139 (47.6)	124 (43.2)
ACR70, n (%)	112 (38.6)**	88 (30.1)	73 (25.4)
Semaine 52:			
ACR20, n (%)	195 (67.2)*	184 (63.0)	164 (57.1)
ACR50, n (%)	162 (55.9)**	144 (49.3)	117 (40.8)
ACR70, n (%)	125 (43.1)**	105 (36.0)	83 (28.9)
HAQ-DI (modification moyenne ajustée par rapport au niveau de départ)			
Semaine 52	-0.81*	-0.67	-0.64
Critères d'évaluation radiologiques (modification moyenne par rapport au niveau de départ)			
mTSS à la semaine 52	0.08***	0.26	1.14
Score d'érosion	0.05**	0.15	0.63
JSN	0.03	0.11	0.51

	TCZ 8 mg/kg + MTX N=290	TCZ 8 mg/kg + placebo N=292	placebo + MTX N=287
Non-progression radiographique n (%) (Modification du score mTSS ≤0 par rapport au niveau de départ)	226 (83)‡	226 (82)‡	194 (73)

Toutes les comparaisons de l'efficacité vs placebo + MTX. *** p≤0.0001; ** p<0.001; * p<0.05;

‡ p < 0.05 vs placebo + MTX.

Monothérapie: Actemra en comparaison avec l'adalimumab

Au cours d'une étude randomisée en double aveugle incluant 326 patients souffrant de PR et chez qui soit une intolérance au MTX était présente, soit la poursuite du traitement par le MTX n'était pas envisageable, un effet statistiquement significatif du traitement, en termes de contrôle de l'activité de la maladie, a été mis en évidence pour Actemra (TCZ) à raison de 8 mg/kg par voie intraveineuse toutes les 4 semaines par rapport à l'adalimumab (ADA) à raison de 40 mg par voie sous-cutanée toutes les 2 semaines (le critère de jugement principal était la différence au DAS28 à la semaine 24 par rapport à l'inclusion: ADA -1,8, TCZ -3,3 IC 95% -1,5 (-1,8, -1,1), p <0,0001).

Patients traités par Actemra par voie sous-cutanée

L'efficacité d'Actemra administré par voie sous-cutanée a été testée dans une étude multicentrique contrôlée en double aveugle chez des patients atteints de PR active. Les patients inclus dans l'étude (SC-I) avaient plus de 18 ans, souffraient d'une polyarthrite rhumatoïde active diagnostiquée sur la base des critères ACR et avaient au moins 4 articulations douloureuses et 4 articulations tuméfiées au début de l'étude. Tous les patients ont reçu un traitement de base avec un ou plusieurs DMARDs non-biologiques.

Etude SC-I

L'étude SC-I a porté sur des patients atteints d'une polyarthrite rhumatoïde modérément à sévèrement active, ayant insuffisamment répondu au traitement rhumatologique en cours et comprenant un ou plusieurs DMARDs. Environ 20% avaient insuffisamment répondu à au moins un inhibiteur du TNF-alpha. Dans l'étude SC-I, 1262 patients ont été randomisés dans un rapport 1:1 soit dans un groupe traité par 162 mg de tocilizumab une fois par semaine par voie s.c., soit dans un groupe recevant 8 mg/kg de tocilizumab toutes les 4 semaines sous forme de perfusion i.v., en combinaison avec un ou plusieurs DMARDs non-biologiques. Le critère principal de l'étude était la différence entre les groupes en termes de proportion des patients atteignant une réponse ACR-20 à la semaine 24. Les résultats de l'étude SC-I sont résumés dans le tableau 2.

Tableau 2: Réponse clinique à la semaine 24 dans l'étude sous-cutanée (proportion des patients)

	SC-I[a]	
	TCZ 162 mg une fois par semaine s.c. + DMARD(s) n=558	TCZ 8 mg/kg i.v. + DMARD(s) n=537
ACR20		
Semaine 24	69.4%	73.4%
Différence pondérée (IC 95%)	-4.0 (-9.2, 1.2)	
ACR50		
Semaine 24	47.0%	48.6%
Différence pondérée (IC 95%)	-1.8 (-7.5, 4.0)	
ACR70		
Semaine 24	24.0%	27.9%
Différence pondérée (IC 95%)	-3.8 (-9.0, 1.3)	
Modification du DAS28 [moyenne ajustée]		
Semaine 24	3.5	3.5

	SC-I	
	TCZ 162 mg une fois par semaine s.c. + DMARD(s) n=558	TCZ 8 mg/kg i.v. + DMARD(s) n=537
Différence moyenne ajustée (IC 95%)	0 (-0.2, 0.1)	
DAS28<2.6		
Semaine 24	38.4%	36.9%
Différence pondérée (IC 95%)	0.9 (-5.0, 6.8)	
Réponse EULAR (%)		
Absence de réponse	3.3%	4.8%
Réponse modérée	41.7%	42.7%
Bonne réponse	55.0%	52.4%

TCZ = tocilizumab.

a = Per-Protocol-Population.

Etude SC-II

Les réponses clinique et radiologique d'Actemra par voie sous-cutanée ont été testées dans une étude multicentrique contrôlée en double aveugle chez des patients atteints de PR et sous traitement combiné avec le méthotrexate. L'étude (SC-II) a porté sur des patients atteints d'une polyarthrite rhumatoïde active modérée à sévère, ayant insuffisamment répondu à leur traitement rhumatologique existant qui comprenait un ou plusieurs DMARDs. Environ 20% avaient insuffisamment répondu à au moins un inhibiteur du TNF-alpha. Les patients inclus dans l'étude avaient plus de 18 ans, souffraient d'une polyarthrite rhumatoïde active diagnostiquée sur la base des critères ACR et avaient au moins 8 articulations douloureuses et 6 articulations tuméfiées au début de l'étude. Dans l'étude SC-II, 656 patients ont été randomisés dans un rapport de 2:1 soit dans un groupe traité par 162 mg de tocilizumab une fois toutes les deux semaines par voie s.c. soit dans un groupe sous placebo.

L'étude SC-II comprenait une évaluation radiologique de l'inhibition des lésions articulaires structurelles, exprimée par le changement moyen du score total Sharp modifié selon van der Heijde (mTSS). On a pu documenter à la semaine 24 une inhibition des lésions articulaires structurelles avec une diminution significative de la progression chez les patients sous tocilizumab s.c. versus placebo (mTSS 0,62 vs. 1,23, p=0,0149 [van Elteren]).

Les résultats de l'étude SC-II sont résumés dans le tableau 3.

Tableau 3: Réponse ACR dans l'étude SC-II (proportion des patients en %) à la semaine 24

	SC-II[b]	
	TCZ SC 162 mg toutes les 2 semaines+ DMARD n=437	Placebo + DMARD n=219
Changement p.r. au début de l'étude Van der Heijde mTSS	0.62	1.23*
ACR20	61%	32%**
ACR50	40%	12%**
ACR70	20%	5%**

TCZ = tocilizumab.

Score total moyen Sharp (mean Total Sharp Score) = mTSS.

* *p<0,05*, *tocilizuma*b *vs. placebo + DMARD.*

** *p<0,0001*, *tocilizuma*b *vs. placebo + DMARD.*

[b] Intent-To-Treat-Population

Le score DAS28 moyen au début de l'étude était de 6,7 chez les patients traités par voie s.c. et de 6,6 chez ceux du groupe placebo. A la semaine 24, les résultats étaient marqués par une diminution

significative du score DAS28 de 3,1 versus valeur initiale dans le groupe traité par voie s.c. contre 1,7 dans le groupe placebo. Une diminution du score DAS28<2,6 a été observée chez 32% des patients traités par voie s.c. contre 4,0% des patients sous placebo.

Arthrite juvénile idiopathique polyarticulaire

L'efficacité d'Actemra par voie intraveineuse a été évaluée dans une étude de phase 3 y compris une phase d'extension en ouvert chez des enfants atteints d'arthrite juvénile idiopathique polyarticulaire active (AJIp) qui présentaient une réponse insuffisante à un traitement par le méthotrexate ou qui ne toléraient pas un tel traitement. A une phase d'induction de 16 semaines en ouvert avec Actemra (n=188), faisait suite une phase de sevrage randomisée en double aveugle contrôlée par placebo de 24 semaines (ITT, n=163). La phase d'extension en ouvert qui faisait suite avait duré 64 semaines. Chez les patients ≥30 kg, la dose d'Actemra était de 8 mg/kg, alors que pour les patients <30 kg, deux groupes étaient comparés, l'un recevant 8 mg/kg et l'autre 10 mg/kg. Les patients ayant présenté une réponse lors de la phase d'induction (AJI ACR 30) ont été inclus dans la phase de sevrage contrôlée par placebo et ont soit reçu soit Actemra à la même dose que lors de la phase d'induction, soit un placebo. L'analyse a été menée dans les deux strates avec et sans comédication par du méthotrexate resp. des corticostéroïdes.

Le critère de jugement principal était la proportion de patients présentant une poussée AJI ACR 30 à la semaine 40 comparé à la semaine 16. Quarante-huit pourcent (48,1%, 39/81) des patients ayant reçu le placebo ont présenté une poussée, contre 25,6% (21/82) de ceux traités par Actemra (p=0,0024).

Après les 16 premières semaines de traitement, la proportion de patients avec réponse AJI ACR 30, 50, 70 resp. 90 était de 89,4%, 83,0%, 62,2% et 26,1%. Après la phase de sevrage contrôlée par placebo (semaine 40), la réponse AJI ACR 30, 50 resp. 70 s'élevait à 74,4%, 73,2% resp. 64,6% contre 54,3%, 51,9% resp. 42,0%) chez les patients ayant reçu le placebo (p<0,01).

Pendant la phase contrôlée par placebo (semaine 40), la réponse AJI ACR 30, 50, 70 resp. 90 était plus élevée chez les patients sous Actemra ayant bénéficié d'une comédication par le méthotrexate (79,1%, 77,6%, 67,2% resp. 47,8%) que chez ceux sous Actemra, n'ayant pas reçu de méthotrexate (53,3%, 53,3%, 53,3% resp. 33,3%). Les taux de réponses étaient également plus élevés chez les patients n'ayant pas été traités précédemment par une biothérapie (83,6%, 83,6%, 72,7% resp. 58,2% contre 55,6%, 51,9%, 48,1% resp. 18,5%).

Arthrite juvénile idiopathique systémique

Dans le cadre d'une étude contrôlée contre placebo, en double aveugle, d'une durée de 12 semaines, des patients ont été traités par des perfusions intraveineuses de tocilizumab ou de placebo administrées toutes les deux semaines; les patients avec un poids corporel de <30 kg ont reçu 12 mg/kg de tocilizumab (n= 38), les patients de >30 kg en ont reçu 8 mg/kg (n= 37) et n= 37 ont reçu un placebo. Pour être inclus, les patients devaient présenter une activité persistante de la maladie (fièvre, sérite, rash, splénomégalie) d'au moins 6 mois avec ≥5 articulations avec atteinte évolutive ou 2 articulations avec atteinte évolutive plus de la fièvre (>38 °C). L'évaluation des articulations était réalisée par un examinateur indépendant avec procédure en aveugle. La dose de corticostéroïdes ne pouvait être modifiée que conformément aux règles prédéfinies dans le protocole d'étude.

Le critère de jugement principal était le pourcentage de patients présentant une réduction de 30% au JIA ACR (JIA-ACR30) à 12 semaines et l'absence de fièvre au cours des 7 jours précédents. Ce résultat a été atteint par 85% des patients dans le bras sous tocilizumab contre 24,3% sous placebo. En ce qui concerne les critères de jugement secondaires JIA-ACR50, JIA-ACR70 et JIA-ACR90, ce résultat a été atteint par 85,3%, 70,7% et 37,5% des patients sous tocilizumab. Concernant la réduction de la douleur, on a également enregistré un effet significatif par rapport au placebo. Jusqu'à la semaine 12, la dose de corticostéroïdes a pu être réduite de 20% chez 24% des patients sous tocilizumab.

À l'inclusion, en moyenne 54,7% des patients avaient de la fièvre et 28% présentaient un rash, ce qui était un peu plus marqué dans le groupe des enfants avec un poids corporel <30 kg avec respectivement 68,4% et 34,2%. Sous traitement par tocilizumab, 85% des patients n'avaient plus de fièvre. À l'inclusion, la lymphadénopathie, la splénomégalie et l'hépatomégalie étaient de 9,3%, 5,3% et 6,7%, puis de 5,4%, 1,5% et 0% après 12 semaines de traitement par tocilizumab. De plus, chez les patients avec des valeurs initiales pathologiques, outre la CRP et l'ESR, on a également enregistré une amélioration des taux d'Hb, de la numération plaquettaire et de l'amyloïde A sérique. L'amélioration de la qualité de vie, mesurée par le score CHAQ-DI, était de 77% sous tocilizumab et de 19% sous placebo.

Pharmacocinétique

Absorption

Voie intraveineuse

Après perfusion intraveineuse, l'élimination du tocilizumab de la circulation est biphasique. Les paramètres suivants sont valables pour le tocilizumab administré à raison d'une dose de 8 mg/kg de poids corporel toutes les quatre semaines: AUC moyenne (± SD) en steady state de 35'000 ± 15'500 h × µg/ml, C_{min} 9,74 ± 10,5 µg/ml et C_{max} 183 ± 85,6 µg/ml. Les taux d'accumulation étaient faibles, 1,22 pour l'AUC et 1,06 pour la C_{max}. Le taux d'accumulation pour la C_{min} (2,35) était

plus élevé (en raison de la part plus élevée de la clairance non linéaire à faibles concentrations). Le steady state a été atteint après la première application pour la C_{max}, après 8 semaines pour l'AUC et après 20 semaines pour la C_{min}.

L'aire sous la courbe (AUC), la C_{min} et la C_{max} du tocilizumab se sont accrues en parallèle à l'augmentation du poids corporel. En présence d'un poids corporel de ≥100 kg, les valeurs moyennes prédites (± écart type) de l'AUC à l'état d'équilibre, de la C_{min} et de la C_{max} du tocilizumab se sont respectivement élevées à 55'500 ± 14'100 µg × h/ml, à 19,0 ± 12,0 µg/ml et à 269 ± 57 µg/ml; ces valeurs sont supérieures à l'exposition moyenne de la population de patients. Pour cette raison, une dose de tocilizumab supérieure à 800 mg par perfusion est déconseillée chez les patients de ≥100 kg (voir «Posologie/Mode d'emploi»).

Les paramètres suivants sont valables pour une posologie de 4 mg de tocilizumab par kg administrés toutes les 4 semaines. La moyenne attendue (± SD) de l'AUC en steady state était de 13'000 ± 5'800 × µg × h/ml, celle de la C_{min} du tocilizumab était de 1,49 ± 2,13 µg/ml et celle de sa C_{max} était de 88,3 ± 41,4 µg/ml. Les taux d'accumulation pour l'AUC et la C_{max} étaient faibles; ils étaient respectivement de 1,11 et de 1,02. Le taux d'accumulation pour la C_{min} (1,96) était plus élevé. Le steady state a été atteint après la première application pour la C_{max} et l'AUC et après 16 semaines pour la C_{min}.

Voie sous-cutanée

La pharmacocinétique du tocilizumab a été déterminée à l'aide d'une analyse pharmacocinétique de population sur une base de données comprenant 1759 patients atteints de polyarthrite rhumatoïde traités avec une dose de 162 mg une fois par semaine par voie s.c., avec une dose de 162 mg toutes les deux semaines par voie s.c. ou avec une dose de 8 mg/kg toutes les 4 semaines durant 24 semaines.

Les paramètres pharmacocinétiques du tocilizumab n'ont pas changé au cours du temps. Pour la dose de 162 mg s.c. une fois par semaine, les valeurs moyennes prédites (±SD) de l'$AUC_{1semaine}$ à l'état stationnaire, de la C_{min} et de la C_{max} du tocilizumab étaient de 8200 ± 3600 µg × h/ml, 44,6 ± 20,6 µg/ml et 50,9 ± 21,8 µg/ml respectivement. Les taux d'accumulation de l'AUC, de la C_{min} et de la C_{max}étaient de 6,83, 6,37 et 5,47 respectivement. L'état stationnaire était atteint pour l'AUC, la C_{min} et la C_{max}après 12 semaines.

Pour la dose de 162 mg s.c. toutes les deux semaines, les valeurs moyennes prédites (±SD) de l'$AUC_{1semaine}$ à l'état stationnaire, de la C_{min} et de la C_{max} du tocilizumab étaient de 3200 ± 2700 µg × h/ml, 5,6 ± 7,0 µg/ml et 12,3 ± 8,7 µg/ml respectivement. Les taux d'accumulation de l'AUC, de la C_{min}et de la C_{max} étaient de 2,67, 5,6 et 2,12 respectivement. L'état stationnaire était atteint pour l'AUC et la C_{min} après 12 semaines et pour la C_{max} après 10 semaines.

Après administration s.c. chez des patients atteints de polyarthrite rhumatoïde, la demi-vie d'absorption était d'environ 4 jours. En raison de la pharmacocinétique non linéaire du tocilizumab, la biodisponibilité absolue à l'état d'équilibre est plus élevée après administration sous-cutanée qu'après administration d'une dose unique (77% vs 57%).

Distribution

Le volume de répartition en steady state était de 6,4 l chez les patients adultes avec PR, de 2,54 l chez les patients avec AJIs et de 4,08 l chez les patients avec AJIp.

Elimination

La clairance est dépendante de la concentration et comprend une part linéaire et une part non linéaire. A des concentrations >50 µg/ml, la clairance non linéaire est saturée et c'est essentiellement la clairance linéaire qui détermine la clairance. La clairance linéaire estimée est de 12,5 ml/h chez les patients adultes avec PR, et chez les patients pédiatriques avec AJIs et AJIp de 7,1 ml/h resp. 5,8 ml/h.

En conséquence, la demi-vie d'élimination ($t_{½}$) du tocilizumab administré par voie intraveineuse est également dépendante de la concentration. Chez les patients adultes avec PR, la $t_{½}$ apparente en steady state est de 13 jours pour 8 mg/kg toutes les 4 semaines.

Chez les enfants avec AJIp et AJIs, la $t_{½}$ peut atteindre jusqu'à 23 resp. 16 jours.

Après administration sous-cutanée à des patients atteints de PR, la $t_{½}$ dépendant de la concentration atteint jusqu'à 13 jours à l'état stationnaire pour une dose de 162 mg une fois par semaine et 5 jours pour une dose de 162 mg toutes les deux semaines. Après des doses de 162 mg s.c. une fois par semaine ou toutes les deux semaines, 90% de l'état stationnaire était atteint après la 12^{e} et la 6^{e} semaine respectivement.

Cinétique pour certains groupes particuliers de patients

Fonction rénale perturbée

La pharmacocinétique du tocilizumab n'a pas été étudiée chez les patients avec atteinte de la fonction rénale.

Fonction hépatique perturbée

La pharmacocinétique du tocilizumab n'a pas été étudiée chez les patients avec atteinte de la fonction hépatique.

Enfants et adolescents atteints d'AJIs

La pharmacocinétique du tocilizumab a été déterminée à l'aide d'une analyse pharmacocinétique de population d'une banque de données issues de 75 patients souffrant d'arthrite juvénile systémique, qui ont été traités par 8 mg/kg (patients avec un poids corporel ≥30 kg) ou 12 mg/kg (patients avec un poids corporel <30 kg) administrés une fois toutes les 2 semaines. Les valeurs moyennes attendues (± SD) de l'$AUC_{2semaines}$, de la C_{max} et de la C_{min} du tocilizumab étaient de 32'200 ± 9'960 µg·h/ml, 245 ± 57,2 µg/ml et 57,5 ± 23,3 µg/ml. Le rapport d'accumulation pour la C_{min} (semaine 12/semaine 2) était de 3,2 ± 1,3. La C_{min} du tocilizumab était stabilisée à partir de la semaine 12. Les paramètres d'exposition moyens attendus du tocilizumab étaient comparables entre les deux groupes de poids corporel. Chez les enfants avec AJIs, la $t_{1/2}$ du tocilizumab peut comporter jusqu'à 23 jours à la semaine 12 dans les deux classes de poids corporels (8 mg/kg pour un poids corporel ≥30 kg ou 12 mg/kg pour un poids corporel <30 kg).

Enfants et adolescents avec AJIp

La pharmacocinétique du tocilizumab a été déterminée à l'aide d'une analyse pharmacocinétique de population incluant 188 patients avec AJIp.

Les paramètres suivants sont valables pour une dose de 8 mg/kg de tocilizumab (patients avec un poids corporel ≥30 kg) administrée une fois toutes les quatre semaines. Les valeurs moyennes attendues (± SD) de l'$AUC_{4semaines}$, de la C_{max} et de la C_{min} du tocilizumab étaient de 29500 ± 8660 µg h/ml, 182 ± 37 µg/ml resp. 7,49 ± 8,2 µg/ml.

Les paramètres suivants sont valables pour une dose de 10 mg/kg (patients avec un poids corporel <30 kg) administrée une fois toutes les quatre semaines. Les valeurs moyennes attendues (± SD) de l'$AUC_{4semaines}$, de la C_{max} et de la C_{min} du tocilizumab étaient de 23200 ± 6100 µg h/ml, 175 ± 32 µg/ml resp. 2,35 ± 3,59 µg/ml.

Données précliniques

Fondées sur des études pharmacologiques conventionnelles de sécurité, de toxicité par administration répétée et de génotoxicité, les données précliniques n'ont pas mis en évidence de danger particulier pour l'homme.

Il n'a pas été mené d'études sur la carcinogénicité et la fertilité avec le tocilizumab, car il n'existe pas de modèle utilisable pour des anticorps ne réagissant pas aux récepteurs de l'IL-6 de rongeurs.

Les données précliniques disponibles montrent que l'IL-6 intervient dans la progression et la résistance à l'apoptose de différents types de tumeurs, suggérant ainsi qu'en cas de traitement par le tocilizumab, le risque d'une initiation tumorale et/ou de croissance tumorale ne peut être formellement exclu. Lors d'une étude de toxicité de 6 mois sur des singes Rhésus ainsi que sur des souris knock-out pour l'IL-6, aucune lésion prolifération n'a été mise en évidence.

Les données précliniques disponibles suggèrent que le traitement par le tocilizumab n'a pas d'influence sur la fertilité. Lors d'une étude de toxicité sur des singes Rhésus, aucun effet sur l'activité endocrine ou sur les organes du système reproducteur n'a été observé. Chez des souris n'exprimant pas l'IL-6, la fonction reproductrice n'a pas été affectée.

L'administration de tocilizumab à des guenons Rhésus au stade précoce de la grossesse n'a entraîné aucune conséquence délétère directe ou indirecte sur la grossesse ou sur le développement embryonnaire ou fœtal. Toutefois, à des concentrations systémiques élevées (>100 fois plus élevée que les concentrations utilisées chez l'être humain) obtenues lors de l'administration cumulative de 50 mg/kg de poids corporel, une légère augmentation, par rapport au placebo ou aux doses moins élevées, des cas d'avortements/de mort de l'embryon ou du fœtus a été constatée. Bien que l'IL-6 ne joue pas un rôle important dans la croissance fœtale ou dans le contrôle immunologique de l'interface entre la mère et le fœtus, une interaction avec le tocilizumab ne peut pas être exclue.

Chez les souris en période de lactation, l'excrétion d'un anticorps succédané du tocilizumab d'origine murine dans le lait maternel a été constatée après son administration unique par voie intraveineuse.

Le traitement de souris juvéniles par un analogue murin n'a entraîné aucune toxicité, en particulier pas d'altération de la croissance du squelette, des fonctions immunitaires et de la maturation sexuelle. Le profil de sécurité non-clinique du tocilizumab chez des singes Cynomolgus ne suggère pas de différence entre les voies d'administration s.c. et i.v.

Il n'a pas été entrepris d'essais précliniques portant sur la combinaison tocilizumab/méthotrexate.

Remarques particulières

Incompatibilités

Forme intraveineuse

A l'exception de la solution stérile de chlorure de sodium 0,9% mentionnée dans la rubrique «Remarques concernant la manipulation», Actemra ne doit pas être mélangé à d'autres médicaments. Aucune incompatibilité entre Actemra et les poches ou systèmes pour perfusion en chlorure de polyvinyle, en polyéthylène ou en polypropylène n'a été mise en évidence.

Forme sous-cutanée

Actemra ne doit pas être mélangé avec d'autres substances médicamenteuses.

Stabilité

Le médicament ne doit pas être utilisé au-delà de la date figurant après la mention «EXP» sur le récipient.

Forme intraveineuse

Après la dilution dans une solution de chlorure de sodium 0,9% (w/v), la stabilité in-use tant chimique que physique de la solution pour perfusion a été démontrée pour une durée de 24 heures à 30 °C.

La solution pour perfusion diluée ne contenant pas d'agents conservateurs, celle-ci devrait, en raison de considérations microbiologiques, être utilisée immédiatement après avoir été préparée. Si celle-ci ne peut pas être directement administrée, les délais de conservation et les conditions de stockage relèvent de la responsabilité de l'utilisateur; le délai de conservation ne devrait normalement pas dépasser 24 heures à 2-8 °C, sauf si la dilution a eu lieu sous conditions d'asepsie contrôlées et validées.

Forme sous-cutanée

La seringue prête à l'emploi doit être retirée du réfrigérateur avant l'emploi et laissée dans son emballage d'origine durant au moins 25-30 minutes à température ambiante (15-25 °C). Ne pas conserver au-dessus de 30 °C. Une fois retirée du réfrigérateur, la solution pour injection doit être administrée dans les 8 heures.

Remarques particulières concernant le stockage

Forme intraveineuse

Conserver la solution à diluer à 2-8 °C (au réfrigérateur).

Ne pas congeler.

Conserver le flacon dans le carton d'origine, à l'abri de la lumière.

Forme sous-cutanée

Conserver la seringue prête à l'emploi au réfrigérateur (2-8 °C).

Ne pas congeler.

Conserver le récipient dans son carton pour protéger le contenu de la lumière.

Remarques concernant la manipulation

Forme intraveineuse

Actemra est livré en flacons apyrogènes, sans agents conservateurs, pour usage unique.

1) Prélevez sous conditions d'asepsie, dans un ou plusieurs flacons non entamés et à l'aide d'une seringue non utilisée, le volume d'Actemra nécessaire (une dose de 8 mg/kg de poids corporel correspond à 0,4 ml/kg de poids corporel, de 10 mg/kg à 0,5 ml/kg, de 12 mg/kg à 0,6 ml/kg). Le reste de médicament dans le flacon doit être jeté.

2) Avec une autre seringue non utilisée, prélevez le même volume d'une solution isotonique de chlorure de sodium (solution stérile et apyrogène de chlorure de sodium 0,9% [w/v]) que le volume d'Actemra nécessaire à partir d'une poche pour perfusion de 100 ml (pour les patients ≥30 kg) ou d'une poche pour perfusion de 50 ml (pour les patients avec AJIp ou AJIs <30 kg).

3) Toujours sous conditions d'asepsie, introduisez le volume d'Actemra prélevé auparavant dans les poches pour perfusion de 100 ml ou 50 ml mentionnées ci-dessus. La préparation ainsi obtenue contient désormais la quantité de tocilizumab nécessaire dans un volume total de 100 ml ou de 50 ml de solution de chlorure de sodium 0,9%.

4) Afin de bien mélanger la solution, retournez avec précaution la poche pour perfusion pour éviter la formation de mousse.

5) Les médicaments destinés à l'administration par voie parentérale devraient faire l'objet d'un contrôle visuel à la recherche de particules ou de modifications de la coloration.

Seules des solutions claires ou opalescentes, incolores ou jaune clair et sans particules en suspension peuvent être utilisées pour les perfusions.

6) Les restes de médicament non utilisés (concentré ou solution diluée pour perfusion) doivent être jetés et éliminés conformément aux prescriptions en vigueur.

Élimination des médicaments non utilisées ou périmés

La libération de préparations pharmaceutiques dans l'environnement doit être réduite à un minimum. Les médicaments ne doivent pas être éliminés avec les eaux usagées et leur élimination avec les ordures ménagères doit être évitée. Au terme du traitement ou après la date de péremption, les médicaments non utilisés doivent être restitués dans leur emballage d'origine à l'endroit où ils ont été remis (chez le médecin ou en pharmacie) pour être éliminés de façon appropriée.

Forme sous-cutanée

Ne pas utiliser si la solution a un aspect trouble, si elle contient des particules, si elle présente une dyscoloration (par ex. si elle n'est pas incolore ou jaunâtre) ou si une partie quelconque de la seringue prête à l'emploi ou du dispositif de sécurité de l'aiguille semble abîmée.

Une fois que le capuchon protecteur a été retiré de l'aiguille, l'injection doit être effectuée *immédiatement (dans les 5 minutes au maximum)*.

Elimination du matériel

Il convient de rendre attentif les patients au fait qu'ils doivent impérativement se conformer aux points suivants concernant l'utilisation et l'élimination de la seringue prête à l'emploi et du dispositif de sécurité de l'aiguille:

- Les seringues ne doivent pas être réutilisées.
- Toutes les seringues usagées doivent être jetées dans un container spécial (conteneur de sécurité à voie unique et imperçable).
- Conserver le conteneur pour aiguille hors de la portée des enfants.
- Les conteneurs pour aiguilles usagées ne doivent pas être jetés avec les ordures ménagères; ils doivent être éliminés conformément aux indications du médecin ou du pharmacien.

Pour une utilisation à domicile, les patients devront se procurer un conteneur de sécurité imperçable destiné à l'élimination des seringues usagées.

Numéro d'autorisation

58868, 63166 (Swissmedic).

Titulaire de l'autorisation

Roche Pharma (Suisse) SA, 4153 Reinach.

Mise à jour de l'information

Mai 2017.

Présentation

	Quantité	CHF	Cat. de remise	Cat. de remboursement
ACTEMRA conc perf 80 mg/4ml	flacon 4 ml	234.90	A	LS (LIM)
ACTEMRA conc perf 200 mg/10ml	flacon 10 ml	562.65	A	LS (LIM)
ACTEMRA conc perf 400 mg/20ml	flacon 20 ml	1105.20	A	LS (LIM)
ACTEMRA sol inj 162 mg/0.9ml	seringue préremplie 4 pce	1610.65	A	LS (LIM)

Publié le 23.05.2017