

ANNEXE I

RÉSUMÉ DES CARACTÉRISTIQUES DU PRODUIT

▼ Ce médicament fait l'objet d'une surveillance supplémentaire qui permettra l'identification rapide de nouvelles informations relatives à la sécurité. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté. Voir rubrique 4.8 pour les modalités de déclaration des effets indésirables.

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

Tocilizumab STADA 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.

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Solution à diluer pour perfusion (solution à diluer stérile).

Solution limpide à opalescente, incolore à jaune clair ayant un pH de 5,9 à 6,5 et une osmolarité de 140 à 200 mOsm/kg.

4. INFORMATIONS CLINIQUES

4.1 Indications thérapeutiques

Tocilizumab STADA, en association au méthotrexate (MTX), est indiqué pour :

- Le traitement de la polyarthrite rhumatoïde (PR) active, sévère et évolutive chez les patients adultes non précédemment traités par MTX.
- Le traitement de la PR active, modérée à sévère, chez les patients adultes qui ont présenté soit une réponse inadéquate, soit une intolérance à un précédent traitement par un ou plusieurs traitements de fond (DMARDs) ou par un ou plusieurs antagonistes du facteur de nécrose tumorale (anti-TNF).

Chez ces patients, Tocilizumab STADA 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 Tocilizumab STADA, en association avec le méthotrexate, réduit le taux de progression des dommages structuraux articulaires mesurés par radiographie et améliore les capacités fonctionnelles.

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

Tocilizumab STADA 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. Tocilizumab STADA peut être utilisé en monothérapie (en cas d'intolérance au MTX ou lorsque le traitement par MTX est inadapté) ou en association au MTX.

Tocilizumab STADA en association au méthotrexate (MTX) est indiqué pour le traitement de l'arthrite juvénile idiopathique polyarticulaire (AJIP : facteur rhumatoïde positif ou négatif et oligoarthritis étendue) chez les patients âgés de 2 ans et plus, qui ont présenté une réponse inadéquate à un précédent traitement par MTX. Tocilizumab STADA peut être utilisé en monothérapie en cas d'intolérance au MTX, ou lorsque la poursuite du traitement par MTX est inadaptée.

4.2 Posologie et mode d'administration

Le traitement doit être instauré par des professionnels de santé expérimentés dans le diagnostic et le traitement de la PR, de la COVID-19, de l'AJIS ou de l'AJIP.

La carte patient devra être remise à tous les patients traités par le tocilizumab.

Posologie

Patients atteints de PR

La posologie recommandée est de 8 mg/kg administrée une fois toutes les quatre semaines.

Des doses supérieures à 800 mg par perfusion ne sont pas recommandées chez des sujets ayant un poids supérieur à 100 kg (voir rubrique 5.2)

Des posologies supérieures à 1,2 g n'ont pas été évaluées dans les 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 × 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 du tocilizumab à 4 mg/kg ou interrompre le traitement par tocilizumab jusqu'à la normalisation de l'alanine aminotransférase (ALAT) ou de l'aspartate aminotransférase (ASAT). Réinstaurer le traitement à la posologie de 4 mg/kg ou 8 mg/kg, en fonction de l'état clinique.
> 3 à 5 × LSN (confirmée par des dosages répétés, voir rubrique 4.4)	Interrompre le traitement par tocilizumab jusqu'à ce que les transaminases soient inférieures à 3 × LSN puis suivre les recommandations décrites ci-dessus pour les valeurs > 1 à 3 × LSN. En cas d'augmentations persistantes > 3 × LSN, arrêter le traitement par tocilizumab.
> 5 × LSN	Arrêter le traitement par tocilizumab.

- Diminution du nombre de neutrophiles

L'instauration du traitement par tocilizumab 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
$> 1\,000$	Maintenir la dose recommandée.
$500 < \text{neutrophiles} < 1\,000$	Interrompre le traitement par tocilizumab. Lorsque les neutrophiles sont supérieurs à $1\,000 \times 10^6/L$, 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 tocilizumab.

- Diminution du nombre de plaquettes

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

Patients atteints de la COVID-19

La posologie recommandée pour le traitement de la COVID-19 chez les patients recevant une corticothérapie systémique et nécessitant une supplémentation en oxygène ou une ventilation mécanique est une perfusion intraveineuse unique de 8 mg/kg administrée sur une durée de 60 minutes (voir rubrique 5.1). Si les signes cliniques ou les symptômes s'aggravent ou ne s'améliorent pas après la première dose, une perfusion supplémentaire de tocilizumab 8 mg/kg peut être administrée. L'intervalle entre les deux perfusions doit être d'au moins 8 heures.

Des doses supérieures à 800 mg par perfusion ne sont pas recommandées chez des sujets ayant un poids supérieur à 100 kg (voir rubrique 5.2).

L'administration de tocilizumab n'est pas recommandée chez les patients atteints de la COVID-19 présentant l'une des anomalies suivantes des paramètres biologiques :

Paramètre biologique	Valeur	Conduite à tenir
Enzyme hépatique	$\geq 10 \times \text{LSN}$	L'administration de tocilizumab n'est pas recommandée.
Nombre de neutrophiles	$< 1\,000 \text{ cellules} \times 10^6/L$	
Numération plaquettaire	$< 50\,000 \times \text{cellules} /\mu L$	

Populations spéciales

Population pédiatrique

Patients atteints d'AJIS

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

La sécurité et l'efficacité du tocilizumab par voie intraveineuse n'ont pas été établies chez les enfants âgés de moins de 2 ans.

Des interruptions de traitement par tocilizumab sont recommandées chez les patients atteints d'AJIS en cas d'anomalies des paramètres biologiques, comme mentionnées dans les tableaux ci-dessous. Si cela est approprié, la dose du MTX associé et/ou des autres médicaments doit être modifiée ou ce(s) traitement(s) arrêté(s) et l'administration du tocilizumab interrompue jusqu'à l'évaluation de la situation clinique. De nombreuses comorbidités pouvant influencer les paramètres biologiques dans l'AJIS, la décision d'interrompre le traitement par tocilizumab en raison d'une anomalie des paramètres biologiques doit être basée sur l'évaluation médicale au cas par cas pour chaque patient.

- Anomalies des enzymes hépatiques

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

- Diminution du nombre de neutrophiles

Nombre de neutrophiles (cellules $\times 10^6/L$)	Conduite à tenir
> 1 000	Maintenir la dose recommandée.
500 à < 1 000	Interrompre le traitement par tocilizumab. Lorsque les neutrophiles sont supérieurs à $1\,000 \times 10^6/L$, réinstaurer le traitement par tocilizumab.
< 500	Arrêter le traitement par tocilizumab. Dans l'AJIS, la décision d'interrompre le traitement par tocilizumab en raison d'une anomalie des paramètres biologiques doit être basée sur l'évaluation médicale au cas par cas pour chaque patient

- Diminution du nombre de plaquettes

Numération plaquettaire (cellules/ μL)	Conduite à tenir
50 000 à < 100 000	Modifier la dose du MTX associé, si approprié. Interrompre le traitement par tocilizumab. Lorsque les plaquettes sont supérieures à 100 000/ μL , réinstaurer le traitement par tocilizumab.
< 50 000	Arrêter le traitement par tocilizumab. Dans l'AJIS, la décision d'interrompre le traitement par tocilizumab en raison d'une anomalie des paramètres biologiques doit être basée sur l'évaluation médicale au cas par cas pour chaque patient

Les données cliniques sont insuffisantes pour évaluer l'impact d'une réduction de la dose de tocilizumab chez les patients atteints d'AJIS présentant des anomalies des paramètres biologiques.

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

Patients atteints d'AJIP

La posologie recommandée chez les enfants âgés de 2 ans et plus est de 8 mg/kg toutes les 4 semaines chez les patients dont le poids est supérieur ou égal à 30 kg ou de 10 mg/kg toutes les 4 semaines chez les patients pesant moins de 30 kg. La dose doit être calculée en fonction du poids du patient à chaque administration. La dose ne sera modifiée qu'en cas de variation significative du poids du patient au cours du temps.

La sécurité et l'efficacité du tocilizumab par voie intraveineuse n'ont pas été établies chez les enfants âgés de moins de 2 ans.

Des interruptions de traitement par tocilizumab sont recommandées chez les patients atteints d’AJIP en cas d’anomalies des paramètres biologiques, comme mentionnées dans les tableaux ci-dessous. Si cela est approprié, la dose du MTX associé et/ou des autres médicaments doit être modifiée ou ce(s) traitement(s) arrêté(s) et l’administration du tocilizumab interrompue jusqu’à l’évaluation de la situation clinique. De nombreuses comorbidités pouvant influencer les paramètres biologiques dans l’AJIP, la décision d’interrompre le traitement par tocilizumab en raison d’une anomalie des paramètres biologiques doit être basée sur l’évaluation médicale au cas par cas pour chaque patient.

- Anomalies des enzymes hépatiques

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

- Diminution du nombre de neutrophiles

Nombre de neutrophiles (cellules × 10 ⁶ /L)	Conduite à tenir
> 1 000	Maintenir la dose recommandée.
500 à < 1 000	Interrompre le traitement par tocilizumab. Lorsque les neutrophiles sont supérieurs à 1 000 × 10⁶/L, réinstaurer le traitement par tocilizumab.
< 500	Arrêter le traitement par tocilizumab. Dans l’AJIP, la décision d’interrompre le traitement par tocilizumab en raison d’une anomalie des paramètres biologiques doit être basée sur l’évaluation médicale au cas par cas pour chaque patient.

- Diminution du nombre de plaquettes

Numération plaquettaire (cellules/ μ L)	Conduite à tenir
50 000 à < 100 000	Modifier la dose du MTX associé, si approprié. Interrompre le traitement par tocilizumab. Lorsque les plaquettes sont supérieures à 100 000/μL, réinstaurer le traitement par tocilizumab.
< 50 000	Arrêter le traitement par tocilizumab. Dans l’AJIP, la décision d’interrompre le traitement par tocilizumab en raison d’une anomalie des paramètres biologiques doit être basée sur l’évaluation médicale au cas par cas pour chaque patient.

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

Les données disponibles suggèrent qu’une amélioration clinique est observée dans les 12 semaines suivant l’instauration du traitement par tocilizumab. La poursuite du traitement doit être soigneusement reconsidérée chez les patients ne présentant aucune amélioration dans ce laps de temps.

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. Le tocilizumab n’a pas été étudié chez les patients présentant une insuffisance rénale modérée à sévère (voir rubrique 5.2). Chez ces patients, la fonction rénale devra être étroitement surveillée.

Insuffisance hépatique

Le tocilizumab 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, le tocilizumab doit être administré par perfusion intraveineuse d’une durée d’une heure chez les patients atteints de PR, d’AJIS, d’AJIP, et de la COVID-19.

Patients atteints de PR, d’AJIS, d’AJIP ou de la COVID-19 dont le poids est ≥ 30 kg

Le tocilizumab doit être dilué pour atteindre un volume final de 100 mL à l’aide d’une solution de chlorure de sodium stérile apyrogène à 9 mg/mL (0,9 %) en respectant les règles d’asepsie.

Pour les instructions concernant la dilution du médicament avant administration, voir la rubrique 6.6.

Patients atteints d’AJIS ou d’AJIP dont le poids est < 30 kg

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

Pour les instructions concernant la dilution du médicament avant administration, voir la rubrique 6.6.

En cas d'apparition de signes et symptômes de réaction liée à la perfusion, ralentir ou arrêter immédiatement la perfusion et administrer le médicament et/ou les soins de support appropriés, voir rubrique 4.4.

4.3 Contre-indications

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

Infections sévères ou actives, à l'exception de la COVID-19 (voir rubrique 4.4).

4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

Traçabilité

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

Patients atteints de PR, d'AJIS ou d'AJIP

Infections

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

Tuberculose

Comme cela est recommandé pour les autres traitements biologiques, un dépistage de la tuberculose doit être effectué chez les patients atteints de PR, d'AJIS ou d'AJIP avant de commencer un traitement par tocilizumab. Les patients atteints d'une tuberculose latente doivent être traités par antimycobactérien standard avant l'instauration du traitement par tocilizumab. Il est rappelé aux prescripteurs le risque de résultats faussement négatifs aux tests cutanés à la tuberculine et aux tests sanguins de détection d'interféron gamma, en particulier chez les patients sévèrement malades ou immunodéprimés.

Les patients devront être informés de la nécessité de consulter un médecin si des signes ou des symptômes évoquant une tuberculose (par exemple toux persistante, amaigrissement/perte de poids, fièvre légère) apparaissent pendant ou après le traitement par tocilizumab.

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 études cliniques menées avec le 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 peu fréquemment rapportées avec le tocilizumab chez les patients atteints de PR (voir rubrique 4.8). Le tocilizumab 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 inexplicable du transit intestinal avec fièvre doivent rapidement faire l'objet d'une évaluation afin d'identifier précocement une diverticulite, qui peut être associée à une perforation gastro-intestinale.

Réactions d'hypersensibilité

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

Pathologie hépatique active et insuffisance hépatique

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

Hépatotoxicité

Des augmentations transitoires ou intermittentes, légères à modérées, des transaminases hépatiques ont été rapportées fréquemment lors du traitement par tocilizumab (voir rubrique 4.8). Une augmentation de la fréquence de ces élévations a été observée lorsque des médicaments potentiellement hépatotoxiques (par exemple, MTX) ont été utilisés en association avec le tocilizumab. En fonction du tableau clinique, d'autres tests de la fonction hépatique incluant la bilirubine doivent être envisagés.

Des cas graves de lésion hépatique d'origine médicamenteuse, y compris des cas d'insuffisance hépatique aiguë, d'hépatite et d'ictère, ont été observés avec le tocilizumab (voir rubrique 4.8). Ces lésions hépatiques graves sont survenues entre 2 semaines à plus de 5 ans après le début du traitement par tocilizumab. Des cas d'insuffisance hépatique ayant nécessité une transplantation hépatique ont été rapportés. Les patients doivent être incités à consulter immédiatement un médecin s'ils présentent des signes et des symptômes d'atteinte hépatique.

L'instauration d'un traitement par tocilizumab doit être effectuée avec précaution chez les patients présentant des augmentations des ALAT ou ASAT $> 1,5 \times \text{LSN}$. Chez les patients atteints de PR, d'AJIP ou d'AJIS présentant une augmentation des ALAT ou ASAT $> 5 \times \text{LSN}$, le traitement n'est pas recommandé.

Chez les patients atteints de PR, d'AJIP ou d'AJIS, les ALAT/ASAT doivent être contrôlées toutes les 4 à 8 semaines pendant les 6 premiers mois du traitement et par la suite toutes les 12 semaines. Pour connaître les adaptations posologiques recommandées en fonction du taux des transaminases, y compris les règles d'arrêt du traitement par tocilizumab, voir rubrique 4.2. En cas d'augmentations des ALAT ou ASAT $> 3 \text{ à } 5 \times \text{LSN}$, confirmées par des dosages répétés, le traitement par tocilizumab doit être interrompu.

Anomalies hématologiques

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

L'instauration du traitement par tocilizumab 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 tocilizumab 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 atteints de PR, d'AJIS ou d'AJIP 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 études cliniques menées avec le tocilizumab.

Chez les patients atteints de PR, les neutrophiles et les plaquettes doivent être contrôlés 4 à 8 semaines après le début du traitement, et par la suite conformément aux pratiques cliniques standard. 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 ou d'AJIP, 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, d'AJIP ou de PR, l'évaluation des paramètres lipidiques doit être effectuée 4 à 8 semaines après le début du traitement par tocilizumab. Les patients doivent être pris en charge conformément aux recommandations de bonne pratique 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 le tocilizumab est actuellement inconnu.

Affections malignes

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

Vaccinations

Les vaccins vivants et les vaccins vivants atténués ne doivent pas être administrés simultanément à un traitement par tocilizumab, dans la mesure où la sécurité clinique n'a pas été établie. Dans une étude randomisée en ouvert, les patients adultes atteints de PR traités par tocilizumab et MTX ont présenté une réponse efficace et comparable à celle observée chez les patients sous MTX seul, au vaccin pneumococcique polysaccharidique 23-valent et au vaccin tétanique. Il est recommandé que tous les patients, en particulier les patients atteints d'AJIS ou d'AJIP, soient à jour de leurs vaccinations conformément aux recommandations vaccinales en vigueur avant de débiter un traitement par tocilizumab. L'intervalle entre l'administration d'un vaccin vivant et le début du traitement par tocilizumab doit respecter les recommandations vaccinales en vigueur concernant les médicaments

immunosuppresseurs.

Risque cardiovasculaire

Les patients atteints de PR sont exposés à une augmentation des risques de troubles cardiovasculaires, 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 du tocilizumab avec des anti-TNF ou d'autres traitements biologiques chez les patients atteints de PR, d'AJIS ou d'AJIP. L'utilisation du tocilizumab n'est pas recommandée avec d'autres agents biologiques.

Patients atteints de la COVID-19

- L'efficacité du tocilizumab dans le traitement des patients atteints de la COVID-19 ne présentant pas des taux de CRP élevés n'a pas été établie, voir rubrique 5.1.
- Le tocilizumab ne doit pas être administré aux patients atteints de la COVID-19 ne recevant pas une corticothérapie systémique car une augmentation de la mortalité dans ce sous-groupe ne peut pas être exclue, voir rubrique 5.1.

Infections

Chez les patients atteints de la COVID-19, le tocilizumab ne doit pas être administré s'ils sont atteints d'une autre infection active sévère concomitante. Les professionnels de santé doivent faire preuve de prudence lorsqu'ils envisagent l'utilisation de tocilizumab chez des patients présentant des antécédents d'infections récurrentes ou chroniques ou des pathologies sous-jacentes (tels qu'une diverticulite, un diabète et une pneumopathie interstitielle) pouvant prédisposer les patients aux infections.

Hépatotoxicité

Les patients hospitalisés atteints de la COVID-19 peuvent présenter des augmentations des taux d'ALAT ou d'ASAT. La défaillance multiviscérale avec atteinte hépatique est une complication reconnue de la COVID-19 sévère. La décision d'administrer le tocilizumab doit mettre en balance le bénéfice potentiel du traitement de la COVID-19 et les risques potentiels d'un traitement aigu par le tocilizumab. Chez les patients atteints de la COVID-19 présentant des augmentations des ALAT ou ASAT $> 10 \times \text{LSN}$, l'administration d'un traitement par tocilizumab n'est pas recommandée. Chez les patients COVID-19, les ALAT/ASAT doivent être contrôlées conformément aux pratiques cliniques standard en vigueur.

Anomalies hématologiques

L'administration du traitement n'est pas recommandée chez les patients atteints de la COVID-19 présentant un nombre de neutrophiles $< 1 \times 10^9/\text{L}$ ou un nombre de plaquettes $< 50 \times 10^3/\mu\text{L}$. La numération des neutrophiles et des plaquettes doit être surveillée conformément aux pratiques cliniques standard en vigueur, voir rubrique 4.2.

Population pédiatrique

Patients atteints d'AJIS

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

Excipient à effet notoire

Ce médicament contient 0,5 mg de polysorbate 80 (E 433) par concentration de 20 mg/mL de tocilizumab. Les polysorbates peuvent provoquer des réactions allergiques.

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

Les études d'interaction n'ont été réalisées que chez l'adulte.

L'administration concomitante d'une dose unique de 10 mg/kg de tocilizumab en association avec du MTX à la dose de 10 à 25 mg une fois par semaine n'a eu aucun effet cliniquement significatif sur l'exposition au MTX.

L'analyse pharmacocinétique de population n'a mis en évidence aucun effet du MTX, des anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS) ou des corticoïdes sur la clairance du tocilizumab.

L'expression des isoenzymes hépatiques du CYP450 est supprimée par des cytokines, comme l'IL-6, qui stimulent l'inflammation chronique. Par conséquent, l'expression des isoenzymes du CYP450 peut être restaurée lors de la mise en place d'un traitement entraînant une inhibition puissante des cytokines, comme le 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. Le tocilizumab normalise l'expression de ces isoenzymes.

Dans une étude conduite chez des patients atteints de PR, les concentrations de simvastatine (CYP3A4) 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 volontaires sains.

Lors de l'instauration ou lors de l'interruption d'un traitement par tocilizumab, les patients recevant des médicaments qui sont métabolisés par les isoenzymes CYP450 3A4, 1A2 ou 2C9 (par exemple, la méthylprednisolone, la dexaméthasone (avec un possible syndrome de sevrage pour les corticoïdes administrés par voie orale), l'atorvastatine, les inhibiteurs calciques, la théophylline, la warfarine, la phenprocoumone, la phénytoïne, la ciclosporine ou les benzodiazépines) nécessitant des ajustements individuels, doivent être contrôlés dans la mesure où la posologie peut devoir être augmentée afin de maintenir l'effet thérapeutique. Compte tenu de sa demi-vie d'élimination relativement longue ($t_{1/2}$), l'effet du tocilizumab sur l'activité des enzymes du CYP450 peut persister plusieurs semaines après l'arrêt du traitement.

4.6 Fertilité, grossesse et allaitement

Femmes en âge de procréer

Les femmes en âge de procréer doivent utiliser une contraception efficace pendant le traitement et jusqu'à 3 mois après l'arrêt du traitement.

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.

Le tocilizumab ne doit pas être utilisé pendant la grossesse à moins d'une nécessité absolue.

Allaitement

On ne sait pas si le tocilizumab est excrété dans le lait maternel. L'excrétion du tocilizumab dans le lait n'a pas été étudiée chez l'animal. Une décision concernant la poursuite ou l'interruption de l'allaitement ou la poursuite ou l'interruption du traitement par le tocilizumab doit être prise en tenant

compte du bénéfice de l'allaitement pour l'enfant et du bénéfice du tocilizumab pour la mère.

Fertilité

Les données non cliniques disponibles ne suggèrent pas d'effet sur la fertilité sous traitement par tocilizumab.

4.7 Effets sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines

Le tocilizumab a une influence mineure sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines (voir rubrique 4.8, sensations vertigineuses).

4.8 Effets indésirables

Résumé du profil de sécurité

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 pour une PR, une AJIS ou une AJIP) ont été les suivants : infections des voies respiratoires supérieures, rhinopharyngite, céphalées, hypertension et augmentation des ALAT.

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

Les effets indésirables les plus fréquemment rapportés (c'est-à-dire survenus chez $\geq 5\%$ des patients traités par tocilizumab pour la COVID-19) ont été les suivants : augmentation des transaminases hépatiques, constipation et infection des voies urinaires.

Les effets indésirables rapportés dans les études cliniques et/ou depuis la commercialisation du tocilizumab sur la base des déclarations spontanées, des cas issus de la littérature et des cas issus d'études non interventionnelles sont listés dans le tableau 1 et dans le tableau 2 par classes de systèmes d'organes MedDRA. Les catégories de fréquence correspondantes pour chaque effet indésirable sont basées sur la convention suivante : très fréquent ($\geq 1/10$) ; fréquent ($\geq 1/100$, $< 1/10$) ; peu fréquent ($\geq 1/1\,000$, $< 1/100$), rare ($\geq 1/10\,000$, $< 1/1\,000$) et très rare ($< 1/10\,000$). Au sein de chaque groupe de fréquence, les effets indésirables sont présentés par ordre décroissant de gravité.

Patients atteints de PR

Le profil de sécurité du tocilizumab a été analysé 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 le tocilizumab à la posologie de 4 mg/kg en association avec le MTX, 1 870 patients ont reçu le tocilizumab à la posologie de 8 mg/kg en association avec le MTX ou un autre DMARD, et 288 patients ont reçu le 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 4 009 patients de cette population, 3 577 ont reçu un traitement pendant au moins 6 mois, 3 296 pendant au moins un an, 2 806 ont reçu un traitement pendant au moins 2 ans et 1 222 pendant 3 ans.

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

Classe de systèmes d'organes MedDRA	Fréquence et termes préférentiels			
	Très fréquent	Fréquent	Peu fréquent	Rare
Infections et infestations	Infections des voies respiratoires supérieures	Cellulite, pneumonie, herpès labial, zona	Diverticulite	
Affections hématologiques et du système lymphatique		Leucopénie, neutropénie, hypofibrinogénémie		
Affections du système immunitaire				Réaction anaphylactique (fatale) ^{1,2,3}
Affections endocriniennes			Hypothyroïdie	
Troubles du métabolisme et de la nutrition	Hypercholestérolémie*		Hypertriglycémie	
Affections du système nerveux		Céphalées, sensations vertigineuses		
Affections oculaires		Conjonctivite		
Affections vasculaires		Hypertension		
Troubles respiratoires, thoraciques et médiastinaux		Toux, dyspnée		
Affections gastro-intestinales		Douleur abdominale, ulcération buccale, gastrite	Stomatite, ulcère gastrique	
Affections hépatobiliaires				lésion hépatique d'origine médicamenteuse, hépatite, ictère, Très rare : insuffisance hépatique
Affections de la peau et du tissu sous-cutané		Rash, prurit, urticaire		Syndrome de Stevens-Johnson ³
Affections du rein et des voies urinaires			Néphrolithiase	
Troubles généraux et anomalies au site d'administration		Œdème périphérique, réactions d'hypersensibilité		

Classe de systèmes d'organes MedDRA	Fréquence et termes préférentiels			
	Très fréquent	Fréquent	Peu fréquent	Rare
Investigations		Transaminases hépatiques augmentées, poids augmenté, bilirubine totale augmentée*		

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

¹ Voir rubrique 4.3.

² Voir rubrique 4.4.

³ Cet effet indésirable n'a pas été observé dans les études cliniques contrôlées mais a été identifié dans le cadre de la surveillance après commercialisation. La catégorie de fréquence a été estimée comme la limite supérieure de l'intervalle de confiance à 95 % calculé sur la base du nombre total de patients exposés au tocilizumab au cours des études cliniques.

Infections

Au cours de la phase contrôlée de 6 mois des études cliniques, le taux global d'infections rapportées avec le tocilizumab 8 mg/kg plus DMARD a été de 127 événements pour 100 patients-années, par rapport à 112 événements pour 100 patient-années dans le groupe placebo plus DMARD. Dans la population exposée à long terme, le taux d'infections global avec le tocilizumab a été de 108 événements pour 100 patient-années.

Au cours de la phase contrôlée de 6 mois des études cliniques, le taux d'infections graves avec le tocilizumab 8 mg/kg plus DMARD a été de 5,3 événements pour 100 patient-années par rapport à 3,9 événements pour 100 patient-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 patient-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 patient-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.

Pneumopathie interstitielle

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

Perforation gastro-intestinale

Au cours de la phase contrôlée de 6 mois des études cliniques, le taux global de perforation gastro-intestinale a été de 0,26 événement pour 100 patient-années sous tocilizumab. Dans la population exposée à long terme, le taux global de perforation gastro-intestinale a été de 0,28 événement pour 100 patient-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 de la phase contrôlée de 6 mois des études cliniques, des événements indésirables associés à la perfusion (événements survenus pendant la perfusion ou dans les 24 heures suivantes) ont été rapportés chez 6,9 % des patients du groupe tocilizumab 8 mg/kg plus DMARD et 5,1 % des patients dans le groupe placebo plus DMARD. Les événements rapportés au cours de la perfusion ont été principalement des épisodes d'hypertension ; les événements rapportés au cours des 24 heures suivant

la fin d'une perfusion ont été des céphalées et des réactions cutanées (rash, urticaire). Ces événements n'ont pas entraîné de modifications du traitement.

Le taux de réactions anaphylactiques (survenues chez un total de 8 patients sur 4 009, soit 0,2 %) a été plus élevé avec la posologie de 4 mg/kg qu'avec celle de 8 mg/kg. Des réactions d'hypersensibilité cliniquement significatives associées à tocilizumab et nécessitant l'interruption du traitement ont été rapportées chez un total de 56 patients sur 4 009 (soit 1,4 %) traités 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).

Anomalies hématologiques

Neutrophiles

Au cours de la phase contrôlée de 6 mois des études cliniques, 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 le tocilizumab 8 mg/kg plus DMARD. Des infections ont été rapportées chez des patients présentant une neutropénie.

Pendant la phase contrôlée en double aveugle et la période d'exposition à long terme, le profil et l'incidence des diminutions du nombre de neutrophiles sont restés similaires à ce qui avait été observé pendant les 6 mois des études cliniques contrôlées.

Plaquettes

Au cours de la phase contrôlée de 6 mois des études cliniques, une diminution de la numération plaquettaire inférieure à $100\,000/\mu L$ a été mise en évidence chez 1,7 % des patients recevant le 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 profil et l'incidence des diminutions du nombre de plaquettes sont restés similaires à ce qui avait été observé pendant les 6 mois des études cliniques contrôlées.

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

Augmentation des transaminases hépatiques

Au cours de la phase contrôlée de 6 mois des études cliniques, 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 le 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 le tocilizumab en monothérapie et chez 1,4 % des patients traités par tocilizumab plus DMARD. La majorité de ces patients a interrompu définitivement le traitement par tocilizumab. Pendant la phase contrôlée en double aveugle, les tests réalisés en routine ont objectivé une incidence de 6,2 % des taux de bilirubine non conjuguée supérieures à la limite supérieure de la normale, chez les patients traités par tocilizumab 8 mg/kg plus DMARD. Au total, 5,8 % des patients ont présenté une augmentation de la bilirubine non conjuguée > 1 à $2 \times$ LSN et 0,4 % des patients une augmentation $> 2 \times$ LSN.

Pendant la phase contrôlée en double aveugle et la période d'exposition à long terme, le profil et l'incidence des élévations des ALAT/ASAT sont restés similaires à ce qui avait été observé pendant les 6 mois des études cliniques contrôlées.

Paramètres lipidiques

Au cours de la phase contrôlée de 6 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 le tocilizumab 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 profil et l'incidence des élévations des paramètres lipidiques sont restés similaires à ce qui avait été observé pendant les 6 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 la sécurité à long terme sont en cours.

Réactions cutanées

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

Patients atteints de la COVID-19

L'évaluation des données de sécurité du tocilizumab dans la COVID-19 est basée sur trois études randomisées, en double aveugle, contrôlées *versus* placebo (études ML42528, WA42380 et WA42511). Au total, 974 patients ont reçu le tocilizumab dans ces études. Le recueil des données de sécurité issues de RECOVERY est limité et n'est pas présenté ici.

Les effets indésirables suivants, listés par classes de systèmes d'organes MedDRA dans le tableau 2, ont été définis à partir des événements survenus chez au moins 3 % des patients traités par tocilizumab et plus fréquemment que chez les patients sous placebo dans la population évaluable pour les données de sécurité issues des études cliniques ML42528, WA42380 et WA42511 combinées.

Tableau 2. Liste des effets indésirables¹ identifiés dans la population évaluable pour les données de sécurité issues des études cliniques combinées du tocilizumab chez des patients atteints de la COVID-19²

Classe de systèmes d'organes MedDRA	Fréquent
Infections et infestations	Infection des voies urinaires
Troubles du métabolisme et de la nutrition	Hypokaliémie
Affections psychiatriques	Anxiété, insomnie
Affections vasculaires	Hypertension
Affections gastro-intestinales	Constipation, diarrhée, nausées
Affections hépatobiliaires	Transaminases hépatiques augmentées

¹ Les patients sont comptabilisés une fois dans chaque catégorie quel que soit le nombre d'effets indésirables.

² Ceci inclut les effets indésirables rapportés dans les études WA42511, WA42380 et ML42528.

Description de certains effets indésirables

Infections

Dans la population évaluable pour les données de sécurité issues des études ML42528, WA42380 et WA42511 combinées, les taux d'infections/événements infectieux graves étaient équilibrés entre les patients atteints de la COVID-19 recevant le tocilizumab (30,3 %/18,6 %, n = 974) et le placebo (32,1 %/22,8 %, n = 483).

Le profil de sécurité observé dans le groupe de patients traités à l'inclusion par des corticoïdes systémiques était cohérent avec le profil de sécurité du tocilizumab dans la population générale, présenté dans le tableau 2. Dans ce sous-groupe, des infections et des infections graves sont survenues chez respectivement 27,8 % et 18,1 % des patients traités par tocilizumab intraveineux et chez respectivement 30,5 % et 22,9 % des patients recevant le placebo.

Anomalies des paramètres biologiques

L'incidence des anomalies des paramètres biologiques a généralement été similaire entre les patients atteints de la COVID-19 ayant reçu une ou deux doses de tocilizumab intraveineux et ceux ayant reçu le placebo dans les études randomisées, en double aveugle, contrôlées *versus* placebo, à quelques exceptions près. Les diminutions des nombres de plaquettes et de neutrophiles et les augmentations des ALAT et ASAT ont été plus fréquentes parmi les patients recevant le tocilizumab intraveineux que chez les patients recevant le placebo (voir rubriques 4.2 et 4.4).

Patients atteints d'AJIP ou d'AJIS

Le profil de sécurité du tocilizumab dans la population pédiatrique est résumé dans les sections AJIP et AJIS ci-dessous. En général, le profil des effets indésirables chez les patients atteints d'AJIP ou d'AJIS a été similaire à celui observé chez les patients atteints de PR, voir rubrique 4.8.

Les effets indésirables rapportés chez les patients atteints d'AJIP ou d'AJIS traités par tocilizumab sont listés dans le tableau 3 et présentés par classe de systèmes d'organes MedDRA. La catégorie de fréquence correspondante pour chaque effet indésirable répond à la convention suivante : très fréquent ($\geq 1/10$) ; fréquent ($\geq 1/100$, $< 1/10$) ; peu fréquent ($\geq 1/1\,000$, $< 1/100$).

Tableau 3. Liste des effets indésirables survenus dans les études cliniques chez des patients atteints d'AJIS ou d'AJIP traités par tocilizumab en monothérapie ou en association avec le MTX

Classe de systèmes d'organes MedDRA	Terme préférentiel	Fréquence		
Infections et Infestations		Très fréquent	Fréquent	Peu fréquent
	Infections des voies respiratoires supérieures	AJIP, AJIS		
	Rhinopharyngite	AJIP, AJIS		
Affections du système nerveux				
	Céphalées	AJIP	AJIS	
Affections gastro-intestinales				
	Nausées		AJIP	
	Diarrhée		AJIP, AJIS	

Classe de systèmes d'organes MedDRA	Terme préférentiel	Fréquence		
Troubles généraux et anomalies au site d'administration				
	Réactions liées à la perfusion		AJIP ¹ , AJIS ²	
Investigations				
	Augmentation des transaminases hépatiques		AJIP	
	Diminution du nombre de neutrophiles	AJIS	AJIP	
	Diminution du nombre de plaquettes		AJIS	AJIP
	Augmentation du cholestérol		AJIS	AJIP

1. Chez les patients atteints d'AJIP, les réactions liées à la perfusion incluent notamment les événements suivants : céphalées, nausées et hypotension.
2. Chez les patients atteints d'AJIS, les réactions liées à la perfusion incluent notamment les événements suivants : rash, urticaire, diarrhée, gêne épigastrique, arthralgie et céphalées.

Patients atteints d'AJIP

Le profil de sécurité du tocilizumab par voie intraveineuse dans l'AJIP a été étudié chez 188 patients âgés de 2 à 17 ans. L'exposition totale était de 184,4 patient-années. La fréquence des effets indésirables rapportés chez les patients atteints d'AJIP est précisée dans le tableau 3. Le profil d'effets indésirables chez les patients atteints d'AJIP a été similaire à celui observé chez les patients atteints de PR ou d'AJIS, voir rubrique 4.8. Par rapport à la population adulte atteinte de PR, les événements suivants, rhinopharyngite, céphalées, nausées et diminution du nombre de neutrophiles, ont été rapportés plus fréquemment chez les patients atteints d'AJIP. L'augmentation du cholestérol a été rapportée moins fréquemment chez les patients atteints d'AJIP que chez les adultes atteints de PR.

Infections

Le taux d'infections dans l'ensemble de la population exposée au tocilizumab a été de 163,7 pour 100 patient-années. Les effets indésirables les plus fréquents ont été des rhinopharyngites et des infections des voies respiratoires supérieures. Le taux d'infections graves a été numériquement supérieur chez les patients ayant un poids < 30 kg traités par tocilizumab 10 mg/kg (12,2 pour 100 patient-années) comparé à celui observé chez les patients ayant un poids ≥ 30 kg traités par tocilizumab 8 mg/kg (4,0 pour 100 patient-années). La fréquence des infections ayant conduit à une interruption de traitement a été également numériquement plus élevée chez les patients ayant un poids < 30 kg traités par tocilizumab 10 mg/kg (21,4 %) comparée à celle observée chez les patients ayant un poids ≥ 30 kg traités par tocilizumab 8 mg/kg (7,6 %).

Réactions liées à la perfusion

Chez les patients atteints d'AJIP, les réactions liées à la perfusion sont définies comme l'ensemble des événements survenus pendant la perfusion ou dans les 24 heures suivantes. Dans l'ensemble de la population exposée au tocilizumab, 11 patients (5,9 %) ont présenté des réactions liées à la perfusion au cours de la perfusion et 38 patients (20,2 %) dans les 24 heures suivant la perfusion. Les événements les plus fréquents survenus pendant la perfusion ont été : céphalées, nausées et hypotension, et ceux observés dans les 24 heures suivant la perfusion ont été : vertige et hypotension. En général, le type d'effets indésirables observés pendant la perfusion ou dans les 24 heures suivantes a été similaire à celui observé chez les patients atteints de PR ou d'AJIS, voir rubrique 4.8.

Aucune réaction d'hypersensibilité cliniquement significative associée au tocilizumab et nécessitant l'arrêt du traitement n'a été rapportée.

Neutrophiles

La surveillance biologique de routine a montré une diminution du nombre de neutrophiles en dessous de $1\,000 \times 10^6/L$ chez 3,7 % des patients exposés au tocilizumab.

Plaquettes

Au cours de la surveillance biologique de routine, une diminution de la numération plaquettaire en dessous de $50\,000/\mu L$ sans saignement associé a été observée chez 1 % des patients exposés au tocilizumab.

Augmentation des transaminases hépatiques

Au cours de la surveillance biologique de routine, des augmentations des ALAT ou des ASAT $\geq 3 \times \text{LSN}$ ont été observées chez respectivement 3,7 % et < 1 % des patients exposés au tocilizumab.

Paramètres lipidiques

Au cours de la surveillance biologique de routine dans l'étude WA19977 menée avec le tocilizumab par voie intraveineuse, 3,4 % et 10,4 % des patients ont présenté respectivement une élévation du LDL-cholestérol ≥ 130 mg/dL et du cholestérol total ≥ 200 mg/dL quel que soit le moment pendant le traitement à l'étude.

Patients atteints d'AJIS

Le profil de sécurité du tocilizumab par voie intraveineuse dans l'AJIS a été étudié chez 112 patients âgés de 2 à 17 ans. Dans la phase contrôlée en double aveugle de 12 semaines, 75 patients ont reçu un traitement par tocilizumab (8 mg/kg ou 12 mg/kg en fonction du poids). Après ces 12 semaines ou lors du passage au tocilizumab des patients du groupe placebo en raison d'une aggravation de leur maladie, les patients ont été traités dans la phase d'extension en ouvert.

En général, le profil des effets indésirables chez les patients atteints d'AJIS a été similaire à celui observé chez les patients atteints de PR, voir rubrique 4.8. La fréquence des effets indésirables rapportés chez les patients atteints d'AJIS est précisée dans le tableau 3. Par rapport à la population adulte atteinte de PR, les patients atteints d'AJIS ont présenté une fréquence plus élevée de rhinopharyngite, diminution du nombre de neutrophiles, augmentation des transaminases hépatiques et diarrhée. L'augmentation du cholestérol a été rapportée moins fréquemment chez les patients atteints d'AJIS que chez les adultes atteints de PR.

Infections

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

Pendant la phase contrôlée de 12 semaines, le taux d'infections graves a été de 11,5 pour 100 patient-années dans le groupe tocilizumab par voie intraveineuse. À un an, pendant la phase d'extension en ouvert, le taux global d'infections graves est resté stable à 11,3 pour 100 patient-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 la perfusion ou dans les 24 heures suivantes. 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'étude clinique.

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, 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.

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, 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, 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 (étude WA18221), 13,4 % et 33,3 % des patients ont présenté respectivement une élévation du LDL-cholestérol ≥ 130 mg/dL et du cholestérol total ≥ 200 mg/dL, quel que soit le moment pendant le traitement à l'étude.

Pendant la phase d'extension en ouvert (étude WA18221), 13,2 % et 27,7 % des patients ont présenté respectivement une élévation du LDL-cholestérol ≥ 130 mg/dL et du cholestérol total ≥ 200 mg/dL, quel que soit le moment pendant le traitement à l'étude.

Immunogénicité

Le développement d'anticorps anti-tocilizumab pendant le traitement par tocilizumab est possible. Une corrélation entre le développement d'anticorps et la réponse clinique ou la survenue d'événements

indésirables peut être observée.

Déclaration des effets indésirables suspectés

La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration – [voir Annexe V](#).

4.9 Surdosage

Les données disponibles concernant un surdosage de tocilizumab sont limitées. Un cas de surdosage accidentel a été rapporté, au cours duquel un patient atteint de myélome multiple a reçu une dose unique de 40 mg/kg. Aucune réaction indésirable n'a été observée.

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

Population pédiatrique

Aucun cas de surdosage n'a été rapporté dans la population pédiatrique.

5. PROPRIÉTÉS PHARMACOLOGIQUES

5.1 Propriétés pharmacodynamiques

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

Tocilizumab STADA est un médicament biosimilaire. Des informations détaillées sont disponibles sur le site internet de l'Agence européenne des médicaments <https://www.ema.europa.eu>.

Mécanisme d'action

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

Effets pharmacodynamiques

Au cours des études cliniques chez des patients atteints de PR traités par tocilizumab, une diminution rapide de la CRP, de la vitesse de sédimentation, de la concentration sérique de la protéine amyloïde A et du fibrinogène a été observée. En relation avec ses effets sur les marqueurs de la phase aiguë de l'inflammation, le traitement par tocilizumab a été associé à une diminution du nombre de plaquettes en restant dans les valeurs normales. Les augmentations des concentrations en hémoglobine observées s'expliquent par le fait que tocilizumab diminue les effets induits par l'IL-6 sur la production d'hepcidine, et augmente ainsi la disponibilité du fer. Chez les patients traités par tocilizumab, la normalisation du taux de CRP a été constatée dès la 2^e semaine et maintenue tout au long du traitement.

Chez les volontaires sains ayant reçu du tocilizumab à des posologies comprises entre 2 et 28 mg/kg, le nombre absolu de neutrophiles a diminué jusqu'à leur plus bas niveau entre 3 et 5 jours suivant l'administration. Par la suite, ce nombre est revenu à une valeur normale de manière dose-dépendante.

Les patients atteints de polyarthrite rhumatoïde ont montré une évolution similaire du nombre absolu de neutrophiles après l'administration du tocilizumab (voir rubrique 4.8). Chez les patients atteints de la COVID-19 ayant reçu une dose de tocilizumab 8 mg/kg administrée par voie intraveineuse, la normalisation du taux de CRP a été constatée dès le jour 7.

Patients atteints de PR

Efficacité et sécurité cliniques

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 était 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 contrôle 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 administrées 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 dose de 8 mg/kg de tocilizumab. Parmi les patients qui ont terminé l'étude et qui étaient randomisés dans le bras placebo + MTX, 86 % d'entre eux ont reçu en ouvert 8 mg/kg de tocilizumab au cours de la 2^e année. Le critère de jugement principal à la semaine 24 était la proportion de patients ayant atteint une réponse ACR 20. À la semaine 52 et à la semaine 104, les critères de jugement principaux étaient 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. Le tocilizumab à la dose de 4 ou 8 mg/kg 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. Le tocilizumab à la dose de 8 mg/kg 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. Le tocilizumab à la dose de 4 ou 8 mg/kg 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 dans

le groupe contrôle à 6 mois (tableau 4). 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 statut pour le facteur rhumatoïde, de l'âge, du sexe, de la race, du nombre de traitements précédents ou état de la maladie. Le délai d'apparition de la réponse a été rapide (dès la 2^e 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 I à 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 aux patients du 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 un score 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 recevant le tocilizumab 8 mg/kg plus DMARD par rapport au groupe traité par tocilizumab 4 mg/kg plus DMARD ($p < 0,03$). De même, la proportion de patients ayant atteint une rémission selon le score DAS28 (DAS28 < 2,6) a été significativement supérieure (respectivement 31 % contre 16 %) chez les patients recevant le tocilizumab 8 mg/kg plus DMARD par rapport aux patients recevant le tocilizumab 4 mg/kg plus DMARD ($p < 0,0001$).

Tableau 4. Réponses ACR lors des études contrôlées versus placebo/MTX /DMARD (% de patients)

	Étude I AMBITION		Étude II LITHE		Étude III OPTION		Étude IV TOWARD		Étude V RADIATE	
Se- maine	TCZ 8 mg/kg	MTX	TCZ 8 mg/kg + MTX	PBO+ MTX	TCZ 8 mg/kg + MTX	PBO+ MTX	TCZ 8 mg/kg + DMARD	PBO+ DMARD	TCZ 8 mg/kg + MTX	PBO+ MTX
	N = 286	N = 284	N = 398	N = 393	N = 205	N = 204	N = 803	N = 413	N = 170	N = 158
ACR 20										
24	70 %***	52 %	56 %***	27 %	59 %***	26 %	61 %***	24 %	50 %***	10 %
52			56 %***	25 %						
ACR 50										
24	44 %**	33 %	32 %***	10 %	44 %***	11 %	38 %***	9 %	29 %***	4 %
52			36 %***	10 %						
ACR 70										
24	28 %**	15 %	13 %***	2 %	22 %***	2 %	21 %***	3 %	12 %**	1 %
52			20 %***	4 %						

TCZ - Tocilizumab

MTX - Méthotrexate

PBO - Placebo

DMARD - traitement de fond

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

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

Réponse clinique majeure

Après 2 ans de traitement avec tocilizumab + MTX, 14 % des patients ont atteint une réponse clinique majeure (maintien d'une réponse ACR 70 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 par rapport aux patients du groupe contrôle (tableau 5).

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^e année de traitement. La variation moyenne du score total de Sharp modifié par Genant entre l'inclusion et la semaine 104 a été significativement plus faible chez les patients randomisés dans le bras tocilizumab 8 mg/kg + MTX ($p < 0,0001$) que chez les patients randomisés dans le bras placebo + MTX.

Tableau 5. Changements radiographiques moyens au cours des 52 semaines de l'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 un an de traitement par 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 tocilizumab 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. À la semaine 52, la variation moyenne du score 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 score 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 taux d'hémoglobine ont été observées avec le tocilizumab par rapport aux DMARDs ($p < 0,0001$) à la semaine 24. Les taux moyens d'hémoglobine

ont augmenté dès la 2^e semaine, et sont restées dans la limite de la normale jusqu'à la 24^e semaine.

Tocilizumab versus adalimumab en monothérapie

L'étude VI (WA19924), étude de 24 semaines en double aveugle comparant le tocilizumab en monothérapie à l'adalimumab en monothérapie, a évalué 326 patients atteints de PR intolérants au MTX ou pour lesquels la poursuite du traitement par MTX était inappropriée (y compris ceux présentant une réponse inadéquate au MTX). Les patients du groupe tocilizumab ont reçu une perfusion intraveineuse (IV) de tocilizumab (8 mg/kg) toutes les 4 semaines et une injection sous-cutanée (SC) de placebo toutes les 2 semaines. Les patients du groupe adalimumab ont reçu une injection SC d'adalimumab (40 mg) toutes les 2 semaines et une perfusion intraveineuse de placebo toutes les 4 semaines. Une efficacité supérieure statistiquement significative a été observée en faveur du tocilizumab versus adalimumab sur le contrôle de l'activité de la maladie de l'inclusion à la semaine 24, d'une part sur le critère de jugement principal, la variation moyenne du score DAS28, et d'autre part sur tous les critères secondaires (tableau 6).

Tableau 6. Résultats d'efficacité pour l'étude VI (WA19924)

	ADA + Placebo (IV) N = 162	TCZ + Placebo (SC) N = 163	Valeur de p ^(a)
Critère de jugement principal – Variation moyenne à la semaine 24 par rapport à l'inclusion			
DAS28 (moyenne ajustée)	-1,8	-3,3	
Différence des moyennes ajustées (IC à 95 %)	-1,5 (-1,8, -1,1)		<0,0001
Critères secondaires – Pourcentage de répondeurs à la semaine 24 ^(b)			
DAS28 < 2,6, n (%)	17 (10,5)	65 (39,9)	<0,0001
DAS28 ≤ 3,2, n (%)	32 (19,8)	84 (51,5)	<0,0001
Réponse ACR 20, n (%)	80 (49,4)	106 (65,0)	0,0038
Réponse ACR 50, n (%)	45 (27,8)	77 (47,2)	0,0002
Réponse ACR70, n (%)	29 (17,9)	53 (32,5)	0,0023

^a La valeur de p est ajustée sur la région et l'ancienneté de la PR pour tous les critères et sur la valeur à l'inclusion pour toutes les variables continues.

^b En cas de données manquantes, patients considérés comme non-répondeurs. La procédure de Bonferroni-Holm est utilisée pour les tests multiples.

Le profil global des événements indésirables cliniques était similaire entre tocilizumab et adalimumab. La proportion de patients présentant des événements indésirables graves était équilibrée entre les groupes de traitement (tocilizumab 11,7 % versus adalimumab 9,9 %). Les types d'effets indésirables dans le groupe tocilizumab étaient cohérents avec le profil de tolérance connu du tocilizumab, et la fréquence des effets indésirables rapportés était similaire à celle présentée dans le tableau 1. Une incidence plus élevée des infections et infestations a été rapportée dans le bras tocilizumab (48 % versus 42 %), mais sans différence sur l'incidence des infections graves (3,1 %). Les deux traitements ont induit le même type de modifications des paramètres biologiques (diminution du nombre de neutrophiles et de plaquettes, augmentation des taux des ALAT et ASAT ainsi que des lipides). Cependant, l'amplitude et la fréquence des modifications observées étaient plus importantes avec le tocilizumab versus adalimumab. Quatre (2,5 %) patients dans le groupe tocilizumab et deux (1,2 %) patients dans le groupe adalimumab ont présenté une diminution du nombre de neutrophiles de grade CTC 3 ou 4. Onze (6,8 %) patients dans le groupe tocilizumab et cinq (3,1 %) patients dans le groupe adalimumab ont présenté une augmentation du taux d'ALAT de grade CTC 2 ou plus. L'augmentation moyenne du taux de LDL par rapport à l'inclusion était respectivement de 0,64 mmol/L (25 mg/dL) pour les patients du groupe tocilizumab et de 0,19 mmol/L (7 mg/dL) pour les patients du groupe adalimumab. La tolérance observée dans le groupe tocilizumab était cohérente avec le profil de tolérance connu du tocilizumab et aucun nouvel effet indésirable, ni effet indésirable inattendu, n'a été observé (voir tableau 1).

PR récente, patients naïfs de MTX

L'étude VII (WA19926), d'une durée de 2 ans comportant une analyse primaire programmée à 52 semaines, a évalué 1 162 patients adultes naïfs de MTX atteints de PR récente active, modérée à sévère (durée moyenne de la maladie ≤ 6 mois). Environ 20 % des patients avaient reçu un traitement préalable par DMARDs autre que MTX. Cette étude a évalué l'efficacité du tocilizumab 4 ou 8 mg/kg par voie intraveineuse toutes les 4 semaines en association avec le MTX, du tocilizumab 8 mg/kg par voie intraveineuse en monothérapie et du MTX en monothérapie dans la réduction des signes et symptômes et du taux de progression des dommages structuraux articulaires pendant 104 semaines. Le critère de jugement principal était la proportion de patients ayant atteint une rémission DAS28 (DAS28 $< 2,6$) à 24 semaines. Une proportion significativement supérieure de patients dans les groupes tocilizumab 8 mg/kg + MTX et tocilizumab en monothérapie a répondu à ce critère de jugement principal comparée au MTX seul. Le groupe tocilizumab 8 mg/kg IV + MTX a également présenté des résultats statistiquement significatifs pour les principaux critères secondaires. Des réponses numériquement supérieures ont été observées dans le groupe tocilizumab 8 mg/kg en monothérapie sur tous les critères secondaires d'évaluation, y compris les critères radiographiques, par rapport au groupe MTX seul. Dans cette étude, la rémission ACR/EULAR (Booléenne et Index) a aussi été analysée comme critères exploratoires prévus dans l'étude, avec des réponses supérieures observées dans les groupes tocilizumab. Les résultats de l'étude VII sont présentés dans le tableau 7.

Tableau 7. Résultats d'efficacité de l'étude VII (WA19926) chez les patients naïfs de MTX, atteints de PR récente

		TCZ 8 mg/kg + MTX N=290	TCZ 8 mg/kg + placebo N=292	TCZ 4 mg/kg + MTX N=288	Placebo + MTX N=287
Critère de jugement principal					
Rémission DAS28					
Semaine 24	n (%)	130 (44,8)***	113 (38,7)***	92 (31,9)	43 (15,0)
Critères secondaires principaux					
Rémission DAS 28					
Semaine 52	n (%)	142 (49,0)***	115 (39,4)	98 (34,0)	56 (19,5)
ACR					
Semaine 24	ACR20, n (%)	216 (74,5)*	205 (70,2)	212 (73,6)	187 (65,2)
	ACR50, n (%)	165 (56,9)**	139 (47,6)	138 (47,9)	124 (43,2)
	ACR70, n (%)	112 (38,6)**	88 (30,1)	100 (34,7)	73 (25,4)
Semaine 52	ACR20, n (%)	195 (67,2)*	184 (63,0)	181 (62,8)	164 (57,1)
	ACR50, n (%)	162 (55,9)**	144 (49,3)	151 (52,4)	117 (40,8)
	ACR70, n (%)	125 (43,1)**	105 (36,0)	107 (37,2)	83 (28,9)
HAQ-DI (Variation moyenne ajustée par rapport à l'inclusion)					
Semaine 52		-0,81*	-0,67	-0,75	-0,64
Critères radiographiques (Variation moyenne par rapport à l'inclusion)					
Semaine 52	mTSS	0,08***	0,26	0,42	1,14
	Score d'érosion	0,05**	0,15	0,25	0,63
	JSN	0,03	0,11	0,17	0,51
Non-progression radiographique n (%) (Variation par rapport à l'inclusion du mTSS ≤ 0)		226 (83) [‡]	226 (82) [‡]	211 (79)	194 (73)

	TCZ 8 mg/kg + MTX N=290	TCZ 8 mg/kg + placebo N=292	TCZ 4 mg/kg + MTX N=288	Placebo + MTX N=287
Critères exploratoires				
Semaine 24 : Rémission ACR/EULAR Booléenne, n (%)	47 (18,4) [‡]	38 (14,2)	43 (16,7) [‡]	25 (10,0)
ACR/EULAR Index, n (%)	73 (28,5) [‡]	60 (22,6)	58 (22,6)	41 (16,4)
Semaine 52 : Rémission ACR/EULAR Booléenne, n (%)	59 (25,7) [‡]	43 (18,7)	48 (21,1)	34 (15,5)
ACR/EULAR Index, n (%)	83 (36,1) [‡]	69 (30,0)	66 (29,3)	49 (22,4)

mTSS : Score total de Sharp modifié

JSN : Score de pincement articulaire

Toutes les comparaisons d'efficacité vs Placebo + MTX, ***p ≤ 0,0001 ; **p < 0,001 ; *p < 0,05.

‡ p < 0,05 vs. Placebo + MTX, mais le critère était exploratoire (non inclus dans la hiérarchie de tests statistiques et n'a donc pas été utilisé pour les tests multiples).

COVID-19

Efficacité clinique

Étude du groupe collaboratif RECOVERY (Randomised Evaluation of COVID-19 Therapy) chez les patients adultes hospitalisés atteints de COVID-19

RECOVERY était une vaste étude de plateforme, multicentrique, contrôlée, randomisée, en ouvert, conduite au Royaume-Uni afin d'évaluer l'efficacité et la tolérance de traitements potentiels chez les patients adultes hospitalisés atteints de COVID-19 sévère. Tous les patients éligibles recevaient les soins standards et ont fait l'objet d'une randomisation initiale (principale). Les patients éligibles pour l'essai présentaient une infection par le SARS-CoV-2 suspectée cliniquement ou confirmée en laboratoire et aucune contre-indication médicale à l'un des traitements. Les patients avec des manifestations cliniques de progression de la COVID-19 (définie comme une saturation en oxygène < 92 % à l'air ambiant ou la nécessité d'une oxygénothérapie et une CRP ≥ 75 mg/L) étaient éligibles à une seconde randomisation afin de recevoir le tocilizumab par voie intraveineuse ou les soins standards seuls.

Des analyses de l'efficacité ont été réalisées dans la population en intention de traiter (ITT) composée de 4 116 patients randomisés, 2 022 patients dans le bras tocilizumab + soins standards et 2 094 patients dans le bras soins standards seuls. Les données démographiques et les caractéristiques de la maladie à l'inclusion dans la population ITT étaient bien équilibrées entre les bras de traitement. L'âge moyen des participants était de 63,6 ans (écart type [ET] 13,6 ans). La majorité des patients étaient de sexe masculin (67 %) et caucasiens (76 %). Le taux médian (intervalle) de CRP était de 143 mg/L (75 à 982).

À l'inclusion, 0,2 % (n = 9) des patients n'étaient pas sous oxygénothérapie, 45 % des patients avaient besoin d'une oxygénothérapie à faible débit, 41 % des patients nécessitaient une ventilation non invasive ou une oxygénothérapie à fort débit et 14 % des patients avaient besoin d'une ventilation mécanique invasive ; 82 % recevaient des corticoïdes systémiques (définis comme étant les patients ayant débuté une corticothérapie systémique avant ou au moment de la randomisation). Les comorbidités les plus fréquentes étaient le diabète (28,4 %), les cardiopathies (22,6 %) et les pneumopathies chroniques (23,3 %).

Le critère principal d'évaluation était le délai de survenue du décès jusqu'au jour 28. Le hazard ratio comparant le bras tocilizumab + soins standards et le bras soins standards seuls a été de 0,85 (IC à 95 % : 0,76 à 0,94), un résultat statistiquement significatif (p = 0,0028). Les probabilités de décéder avant le 28^e jour ont été estimées à 30,7 % et 34,9 % dans les bras tocilizumab et soins standards seuls respectivement. La différence de risque a été estimée à -4,1 % (IC à 95 % : -7,0 % à -1,3 %), comme

dans l'analyse principale. Le hazard ratio a été de 0,79 (IC à 95 % : 0,70 à 0,89) dans le sous-groupe prédéfini des patients recevant des corticoïdes systémiques à l'inclusion et de 1,16 (IC à 95 % : 0,91 à 1,48) dans le sous-groupe prédéfini des patients ne recevant pas de corticoïdes systémiques à l'inclusion.

Le délai médian de sortie de l'hôpital a été de 19 jours dans le bras tocilizumab + soins standards et de > 28 jours dans le bras soins standards seuls (hazard ratio [IC à 95 %] = 1,22 [1,12 à 1,33]).

Parmi les patients ne nécessitant pas de ventilation mécanique invasive à l'inclusion, la proportion de patients ayant eu besoin d'une ventilation mécanique ou étant décédés au jour 28 a été de 35 % (619/1 754) dans le bras tocilizumab + soins standards et de 42 % (754/1 800) dans le bras soins standards seuls (rapport de risque [IC à 95 %] = 0,84, [0,77 à 0,92] $p < 0,0001$).

Population pédiatrique

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 ACR 70 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 ACR 30 pédiatrique) à la semaine 12 avec une absence de fièvre (pas de température $\geq 37,5$ °C au cours des 7 jours précédents). Quatre-vingt-cinq pour cent (64/75) des patients traités par tocilizumab et 24,3 % (9/37) des patients sous placebo ont atteint ce critère de jugement principal, cette différence est très importante et statistiquement significative ($p < 0,0001$).

Les pourcentages de patients atteignant des réponses ACR 30, 50, 70 et 90 pédiatrique sont présentés dans le tableau 8.

Tableau 8. Taux de réponse ACR pédiatrique à la semaine 12 (% de patients)

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

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

Effets systémiques

Chez les patients traités par tocilizumab, 85 % ayant présenté de la fièvre due à l'AJIS à l'inclusion

n'en avaient plus (pas de température $\geq 37,5$ °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 ACR 70 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 (ACR 30 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 ($p < 0,0001$).

Patients atteints d'AJIP

Efficacité clinique

L'efficacité du tocilizumab a été évaluée dans l'étude WA19977 menée en 3 phases, incluant une extension en ouvert chez des enfants atteints d'AJIP active. La première phase consistait en une phase initiale de 16 semaines de traitement actif par tocilizumab ($n = 188$), suivie par la Phase II ($n = 163$), à savoir une période de 24 semaines de traitement randomisé en double aveugle, contrôlé *versus* placebo, elle-même suivie par la Phase III, une période en ouvert de 64 semaines. Dans la Phase I, les patients avec un poids ≥ 30 kg inclus dans l'essai ont reçu 4 doses de tocilizumab à la posologie de 8 mg/kg par voie intraveineuse toutes les 4 semaines. Les patients avec un poids < 30 kg ont été randomisés dans la proportion 1:1 pour recevoir du tocilizumab par voie intraveineuse soit à la posologie de 8 mg/kg soit de 10 mg/kg toutes les 4 semaines pendant 16 semaines (4 doses). Les patients ayant terminé la Phase I de l'étude et ayant obtenu au moins une réponse ACR 30 pédiatrique à la semaine 16 (comparée à la valeur à l'inclusion) sont entrés dans la période en aveugle (Phase II) de l'étude. Dans la Phase II, les patients ont été randomisés dans la proportion 1:1 soit sous tocilizumab (même dose que celle reçue dans la Phase I) soit sous placebo. Les patients ont été stratifiés en fonction de la prise concomitante de MTX et de la prise concomitante de corticoïdes. Chaque patient a poursuivi la Phase II de l'étude jusqu'à la semaine 40 ou jusqu'à ce qu'il ait présenté une poussée définie par une aggravation de 30 % des critères ACR pédiatrique (par rapport à la semaine 16), justifiant le passage à un traitement de secours par tocilizumab (même dose que celle reçue dans la Phase I).

Réponse clinique

Le critère de jugement principal était la proportion de patients présentant une poussée ACR 30 pédiatrique à la semaine 40, par rapport à la semaine 16. Quarante-huit pour cent (48,1 %, 39/81) des patients traités par placebo ont présenté une poussée, comparés à 25,6 % (21/82) des patients traités par tocilizumab. Cette différence était statistiquement significative ($p = 0,0024$).

À la fin de la première phase, les réponses ACR 30, 50, 70 et 90 pédiatrique ont été respectivement de

89,4 %, 83,0 %, 62,2 % et 26,1 %.

Durant la phase en double aveugle (Phase II), les pourcentages de patients atteignant des réponses ACR 30, 50 et 70 pédiatrique à la semaine 40, par rapport à l'inclusion sont présentés dans le tableau 9. Dans cette analyse statistique, les patients ayant eu une poussée (et ayant reçu le traitement de secours tocilizumab) pendant la Phase II ou étant sortis d'étude, ont été considérés comme non répondeurs. Une analyse supplémentaire des réponses ACR pédiatriques, prenant en compte les données observées à la semaine 40, indépendamment de la présence ou non d'une poussée, a montré que 95,1 % des patients ayant reçu un traitement continu par tocilizumab ont obtenu au moins une réponse ACR 30 pédiatrique à la semaine 40.

Tableau 9. Taux de réponse ACR pédiatrique à la semaine 40 par rapport à l'inclusion (% de patients)

Taux de réponse	Tocilizumab N = 82	Placebo N = 81
ACR 30 pédiatrique	74,4 %*	54,3 %*
ACR 50 pédiatrique	73,2 %*	51,9 %*
ACR 70 pédiatrique	64,6 %*	42,0 %*

* $p < 0,01$, tocilizumab versus placebo

Le nombre d'articulations gonflées a été significativement réduit par rapport à l'inclusion, chez les patients recevant du tocilizumab comparé au placebo (variation de la moyenne ajustée de -14,3 *versus* -11,4, $p = 0,0435$). L'évaluation globale de l'activité de la maladie par le médecin, mesurée sur une échelle de 0 - 100 mm, a montré une réduction plus importante de l'activité de la maladie sous tocilizumab comparée au placebo (variation de la moyenne ajustée de -45,2 *versus* -35,2, $p = 0,0031$).

La réduction de la moyenne ajustée de l'EVA douleur après 40 semaines de traitement par tocilizumab a été de 32,4 mm sur une échelle de 0 - 100 mm *versus* une réduction de 22,3 mm pour les patients sous placebo (réduction statistiquement significative ($p = 0,0076$)).

Les taux de réponse ACR étaient numériquement plus faibles chez les patients ayant reçu au préalable un traitement biologique, tel que décrit dans le tableau 10 ci-dessous.

Tableau 10. Patients présentant une poussée ACR 30 pédiatrique et patients présentant une réponse ACR 30/50/70/90 pédiatrique à la semaine 40, en fonction de l'utilisation antérieure d'un traitement biologique (Population en intention de traiter (ITT) - Partie II de l'étude) (Nombre et proportion)

Utilisation antérieure d'un biologique	Placebo		TCZ	
	Oui (N = 23) n (%)	Non (N = 58) n (%)	Oui (N = 27) n (%)	Non (N = 55) n (%)
Poussée ACR 30 pédiatrique	18 (78,3)	21 (36,2)	12 (44,4)	9 (16,4)
ACR 30 pédiatrique	6 (26,1)	38 (65,5)	15 (55,6)	46 (83,6)
ACR 50 pédiatrique	5 (21,7)	37 (63,8)	14 (51,9)	46 (83,6)
ACR 70 pédiatrique	2 (8,7)	32 (55,2)	13 (48,1)	40 (72,7)
ACR 90 pédiatrique	2 (8,7)	17 (29,3)	5 (18,5)	32 (58,2)

Les patients randomisés dans le bras tocilizumab ont eu moins de poussées ACR 30 et des réponses ACR globales plus élevées que les patients recevant le placebo, indépendamment de l'utilisation préalable d'un traitement biologique.

COVID-19

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

5.2 Propriétés pharmacocinétiques

Voie intraveineuse

Patients atteints de PR

Les propriétés pharmacocinétiques du tocilizumab ont été déterminées à l'aide d'une analyse pharmacocinétique de population menée sur une base de données regroupant 3 552 patients atteints de PR traités par une perfusion d'une durée d'une heure de tocilizumab aux posologies de 4 ou 8 mg/kg administrées toutes les 4 semaines pendant 24 semaines, ou par une injection sous-cutanée de 162 mg de tocilizumab soit une fois par semaine soit toutes les deux semaines pendant 24 semaines.

Les paramètres suivants (valeurs moyennes attendues $\pm$ SD) ont été estimés pour une dose de 8 mg/kg de tocilizumab administrée toutes les 4 semaines : à l'état d'équilibre l'AUC = $38\,000 \pm 13\,000$ h. μ g/mL, la $C_{\min}$ = $15,9 \pm 13,1$ μ g/mL et la $C_{\max}$ = $182 \pm 50,4$ μ g/mL. Les ratios d'accumulation pour l'ASC et la $C_{\max}$ ont été faibles, respectivement de 1,32 et 1,09. Le ratio d'accumulation a été supérieur pour la $C_{\min}$ (2,49), ce qui était attendu compte tenu de la contribution de la clairance non linéaire à des concentrations plus faibles. L'état d'équilibre a été atteint après la première administration pour la $C_{\max}$, et après 8 et 20 semaines respectivement pour l'ASC et la $C_{\min}$. L'ASC, la $C_{\min}$ et la $C_{\max}$ 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'ASC, la $C_{\min}$ et la $C_{\max}$ du tocilizumab étaient respectivement de $50\,000 \pm 16\,800$ μ g.h/mL, $24,4 \pm 17,5$ μ g/mL et $226 \pm 50,3$ μ g/mL ; ce qui est plus élevé que les valeurs moyennes observées dans la population de patients (indépendamment du poids) présentées ci-dessus. La courbe de dose-réponse du tocilizumab s'aplatit à des posologies plus élevées, signifiant des gains d'efficacité plus faibles à chaque augmentation de la concentration du tocilizumab, de sorte que des augmentations significatives de l'efficacité clinique n'aient pas été démontrées chez les patients traités avec du tocilizumab à une posologie supérieure à 800 mg. En conséquence, des doses supérieures à 800 mg par perfusion ne sont pas recommandées (voir rubrique 4.2).

Patients atteints de COVID-19

Les propriétés pharmacocinétiques du tocilizumab ont été caractérisées à l'aide d'une analyse pharmacocinétique de population menée sur une base de données regroupant 380 patients adultes atteints de COVID-19 dans l'étude WA42380 (COVACTA) et l'étude CA42481 (MARIPOSA), traités par une seule perfusion de 8 mg/kg de tocilizumab ou deux perfusions espacées d'au moins 8 heures. Les paramètres suivants (valeurs moyennes attendues $\pm$ ET) ont été estimés pour une dose de 8 mg/kg de tocilizumab : aire sous la courbe sur 28 jours (ASC_{0-28}) = $18\,312$ ($5\,184$) heure. μ g/mL, concentration au jour 28 ($C_{\text{jour}28}$) = $0,934$ ($1,93$) μ g/mL et concentration maximale ($C_{\max}$) = 154 ($34,9$) μ g/mL. L' ASC_{0-28} , la $C_{\text{jour}28}$ et la $C_{\max}$, après deux doses de 8 mg/kg de tocilizumab espacées de 8 heures, ont également été estimées (valeurs moyennes attendues $\pm$ ET) : respectivement $42\,240$ ($11\,520$) heure. μ g/mL, $8,94$ ($8,5$) μ g/mL et 296 ($64,7$) μ g/mL.

Distribution

Chez les patients atteints de PR, le volume central de distribution a été de 3,72 L, le volume périphérique de distribution a été de 3,35 L, ce qui a conduit à un volume de distribution à l'état d'équilibre de 7,07 L.

Chez les patients adultes atteints de COVID-19, le volume central de distribution a été de 4,52 L, le volume périphérique de distribution a été de 4,23 L, ce qui a conduit à un volume de distribution de

8,75 L.

Élimination

Après l'administration intraveineuse, le tocilizumab est éliminé de la circulation de manière biphasique, avec une phase de clairance linéaire et une phase de clairance non linéaire dépendante de la concentration. Chez les patients atteints de PR, la valeur de la clairance linéaire a été estimée à 9,5 mL/h. Chez les patients adultes atteints de COVID-19, la valeur de la clairance linéaire a été estimée à 17,6 mL/h chez les patients en catégorie 3 à l'inclusion sur l'échelle ordinale (OS 3, patients nécessitant une oxygénothérapie), 22,5 mL/h chez les patients en OS 4 à l'inclusion (patients nécessitant une oxygénothérapie à fort débit ou une ventilation non invasive), 29 mL/h chez les patients en OS 5 à l'inclusion (patients nécessitant une ventilation mécanique) et 35,4 mL/h chez les patients en OS 6 à l'inclusion (patients nécessitant une oxygénation par membrane extracorporelle (ECMO) ou une ventilation mécanique et un soutien organique supplémentaire). La clairance non linéaire, dépendante de la concentration, joue un rôle majeur aux concentrations faibles de tocilizumab. Lorsque la voie de la clairance non linéaire est saturée, à des concentrations plus élevées de tocilizumab, la clairance est principalement déterminée par la clairance linéaire.

Chez les patients atteints de PR, la demi-vie ($t_{1/2}$) de tocilizumab est dépendante de la concentration. 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 18 à 6 jours au fur et à mesure que les concentrations diminuent entre deux perfusions.

Chez les patients atteints de COVID-19, les concentrations sériques étaient inférieures à la limite de quantification 35 jours en moyenne après une seule perfusion intraveineuse de tocilizumab 8 mg/kg.

Linéarité

Les paramètres pharmacocinétiques du tocilizumab n'ont pas changé avec le temps. Une augmentation non proportionnelle à la dose de l'ASC et de la C_{min} a été observée pour les posologies de 4 et 8 mg/kg administrées toutes les 4 semaines. La C_{max} a augmenté proportionnellement à la dose. À l'état d'équilibre, l'ASC et la C_{min} attendues ont été respectivement 3,2 fois et 30 fois supérieures avec 8 mg/kg par rapport à la posologie de 4 mg/kg.

Populations 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/min et ≥ 50 mL/min) n'a pas eu d'impact sur les propriétés pharmacocinétiques du 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 et de COVID-19 ont montré que l'âge, le sexe et l'origine ethnique n'affectaient pas les propriétés pharmacocinétiques du tocilizumab.

Les résultats de l'analyse PK de population chez les patients atteints de COVID-19 ont confirmé que le poids corporel et la sévérité de la maladie sont deux covariables qui ont un impact important sur la clairance linéaire du tocilizumab.

Patients atteints d'AJIS

Les propriétés pharmacocinétiques du tocilizumab ont été déterminées à l'aide d'une analyse pharmacocinétique de population menée sur une base de données de 140 patients atteints d'AJIS traités par 8 mg/kg en perfusion intraveineuse toutes les 2 semaines (patients pesant ≥ 30 kg), 12 mg/kg en perfusion intraveineuse toutes les 2 semaines (patients pesant < 30 kg), 162 mg en injection sous-cutanée toutes les semaines (patients pesant ≥ 30 kg), 162 mg en injection sous-cutanée tous les 10 jours ou toutes les 2 semaines (patients pesant < 30 kg).

Tableau 11. Moyenne prédictive $\pm$ écart type des paramètres pharmacocinétiques à l'état d'équilibre après administration intraveineuse dans l'AJIS

Paramètres pharmacocinétiques du tocilizumab	8 mg/kg toutes les 2 semaines ≥ 30 kg	12 mg/kg toutes les 2 semaines moins de 30 kg
$C_{\max}$ ($\mu\text{g/mL}$)	$256 \pm 60,8$	$274 \pm 63,8$
$C_{\min}$ ($\mu\text{g/mL}$)	$69,7 \pm 29,1$	$68,4 \pm 30,0$
C_{moyenne} ($\mu\text{g/mL}$)	$119 \pm 36,0$	$123 \pm 36,0$
Accumulation $C_{\max}$	1,42	1,37
Accumulation $C_{\min}$	3,20	3,41
Accumulation C_{moyenne} ou ASC_{τ} *	2,01	1,95

* $\tau = 2$ semaines pour les schémas d'administration par voie intraveineuse

Après administration intraveineuse, environ 90 % de l'état d'équilibre a été atteint à la semaine 8 pour la dose de 12 mg/kg (patients pesant < 30 kg) et pour la dose de 8 mg/kg (patients pesant ≥ 30 kg) avec le schéma d'administration toutes les 2 semaines.

Chez les patients atteints d'AJIS, le volume central de distribution a été de 1,87 L et le volume périphérique de distribution a été de 2,14 L, ce qui a conduit à un volume de distribution à l'état d'équilibre de 4,01 L. La valeur de la clairance linéaire a été estimée à 5,7 mL/h dans l'analyse pharmacocinétique de population.

La demi-vie du tocilizumab chez les patients traités pour AJIS atteint 16 jours pour les deux catégories de poids corporel (8 mg/kg pour un poids ≥ 30 kg ou 12 mg/kg pour un poids < 30 kg) à la semaine 12.

Patients atteints d'AJIP

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

Tableau 12. Moyenne prédictive $\pm$ écart type des paramètres pharmacocinétiques à l'état d'équilibre après administration intraveineuse dans l'AJIP

Paramètres pharmacocinétiques du tocilizumab	8 mg/kg toutes les 4 semaines ≥ 30 kg	10 mg/kg toutes les 4 semaines moins de 30 kg
$C_{\max}$ ($\mu\text{g/mL}$)	$183 \pm 42,3$	$168 \pm 24,8$
$C_{\min}$ ($\mu\text{g/mL}$)	$6,55 \pm 7,93$	$1,47 \pm 2,44$

Paramètres pharmacocinétiques du tocilizumab	8 mg/kg toutes les 4 semaines ≥ 30 kg	10 mg/kg toutes les 4 semaines moins de 30 kg
C_{moyenne} (µg/mL)	42,2 ± 13,4	31,6 ± 7,84
Accumulation C_{max}	1,04	1,01
Accumulation C_{min}	2,22	1,43
Accumulation C_{moyenne} ou $ASC\tau$ *	1,16	1,05

* τ = 4 semaines pour les schémas d'administration par voie intraveineuse

Après administration intraveineuse, environ 90 % de l'état d'équilibre a été atteint à la semaine 12 pour la dose de 10 mg/kg (poids < 30 kg) et à la semaine 16 pour la dose de 8 mg/kg (poids ≥ 30 kg).

La demi-vie du tocilizumab chez les patients traités pour AJIP atteint jusqu'à 16 jours pour les deux catégories de poids corporel (8 mg/kg pour un poids ≥ 30 kg ou 10 mg/kg pour un poids < 30 kg) à l'état d'équilibre.

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 cancérogène intrinsèque.

Les données non cliniques disponibles ont montré un effet de l'IL-6 sur la progression maligne et sur la résistance à l'apoptose de différents types de cancers. Ces données ne suggèrent pas l'existence d'un risque pour l'apparition ou la progression d'un cancer sous traitement par tocilizumab. En outre, aucune lésion proliférative n'a été observée au cours d'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 chez le singe cynomolgus, et les capacités de reproduction n'ont pas été affectées chez des souris déficientes en IL-6. Le tocilizumab administré à des singes cynomolgus au cours des phases précoces de la gestation n'a entraîné aucun effet toxique direct ou indirect sur la grossesse et le développement embryonnaire et fœtal. Cependant, une légère augmentation des avortements et de la mortalité embryonnaire et fœtale a été observée après une exposition systémique élevée (supérieure à 100 fois l'exposition chez l'homme) dans un groupe recevant une dose élevée de 50 mg/kg/jour, en comparaison avec les groupes contrôles ou recevant des doses plus faibles. Bien que l'IL-6 ne semble pas constituer une cytokine essentielle dans la croissance fœtale ou le contrôle immunologique de l'interface mère/fœtus, une relation entre cet effet et le tocilizumab ne peut pas être exclue.

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

6. DONNÉES PHARMACEUTIQUES

6.1 Liste des excipients

Saccharose (E 473)
Polysorbate 80 (E 433)
L-histidine
Chlorhydrate de L-histidine monohydraté
Chlorhydrate d'arginine
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

80 mg/4 mL : 3 ans
200 mg/10 mL : 3 ans
400 mg/20 mL : 27 mois

Médicament dilué

La stabilité physico-chimique après dilution dans une solution de chlorure de sodium à 9 mg/mL (0,9 %) a été démontrée pendant 48 heures à 30 °C et pendant une durée allant jusqu'à 4 jours au réfrigérateur à une température comprise entre 2 °C et 8 °C.

D'un point de vue microbiologique, la solution préparée dans une solution injectable de chlorure de sodium à 9 mg/mL (0,9 %) doit être utilisée immédiatement. En cas d'utilisation non immédiate, les durées et les conditions de conservation après dilution relèvent de la seule responsabilité de l'utilisateur et ne devraient pas dépasser 24 heures à une température comprise entre 2 °C et 8 °C, sauf si la dilution a été effectuée dans des conditions aseptiques contrôlées et validées.

6.4 Précautions particulières de conservation

À conserver au réfrigérateur (entre 2 °C et 8 °C).

Ne pas congeler.

Conserver le flacon dans l'emballage extérieur à l'abri de la lumière.

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

6.5 Nature et contenu de l'emballage extérieur

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

Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

6.6 Précautions particulières d'élimination et manipulation

Instructions pour la dilution avant l'administration

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

PR et COVID-19

Retirer de la poche de perfusion de 100 mL, un volume de solution de chlorure de sodium à 9 mg/mL (0,9 %) stérile et apyrogène, identique au volume nécessaire de solution à diluer de tocilizumab pour obtenir la posologie requise pour le patient, dans le respect des règles d'asepsie. La quantité nécessaire de solution à diluer de tocilizumab (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.

Utilisation dans la population pédiatrique

Patients atteints d'AJIS ou d'AJIP pesant ≥ 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 tocilizumab pour obtenir la posologie requise pour le patient, dans le respect des règles d'asepsie. La quantité nécessaire de solution à diluer de tocilizumab (**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 pesant < 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 tocilizumab pour obtenir la posologie requise pour le patient, dans le respect des règles d'asepsie. La quantité nécessaire de solution à diluer de tocilizumab (**0,6 mL/kg**) doit être prélevée à partir du flacon et diluée dans la poche de perfusion afin d'obtenir un volume final de 50 mL. Pour mélanger la solution, retourner doucement la poche de perfusion afin d'éviter la formation de mousse.

Patients atteints d'AJIP pesant < 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 tocilizumab pour obtenir la posologie requise pour le patient, dans le respect des règles d'asepsie. La quantité nécessaire de solution à diluer de tocilizumab (**0,5 mL/kg**) doit être prélevée à partir du flacon et diluée dans la poche de perfusion afin d'obtenir un volume final de 50 mL. Pour mélanger la solution, retourner doucement la poche de perfusion afin d'éviter la formation de mousse.

Le tocilizumab est à usage unique.

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

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

STADA Arzneimittel AG
Stadastrasse 2-18
61118 Bad Vilbel
Allemagne

8. NUMÉROS D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

EU/1/24/1825/001
EU/1/24/1825/002
EU/1/24/1825/003
EU/1/24/1825/004
EU/1/24/1825/005
EU/1/24/1825/006

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

Date de première autorisation : 20 juin 2024

10. DATE DE MISE À JOUR DU TEXTE

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

ANNEXE II

- A. FABRICANT DE LA SUBSTANCE ACTIVE D'ORIGINE BIOLOGIQUE
ET FABRICANT RESPONSABLE DE LA LIBÉRATION DES LOTS**
- B. CONDITIONS OU RESTRICTIONS DE DÉLIVRANCE ET
D'UTILISATION**
- C. AUTRES CONDITIONS ET OBLIGATIONS DE L'AUTORISATION DE
MISE SUR LE MARCHÉ**
- D. CONDITIONS OU RESTRICTIONS EN VUE D'UNE UTILISATION SÛRE
ET EFFICACE DU MÉDICAMENT**

**A. FABRICANT DE LA SUBSTANCE ACTIVE D'ORIGINE BIOLOGIQUE ET
FABRICANT RESPONSABLE DE LA LIBÉRATION DES LOTS**

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

Bio-Thera Solutions, Ltd.
155 Yaotianhe Street
Yonghe Zone, Huangpu District
Guangzhou, 511356
Chine

Nom et adresse du fabricant responsable de la libération des lots

STADA Arzneimittel AG
Stadastrasse 2-18
61118 Bad Vilbel
Allemagne

B. CONDITIONS OU RESTRICTIONS DE DÉLIVRANCE ET D'UTILISATION

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

**C. AUTRES CONDITIONS ET OBLIGATIONS DE L'AUTORISATION DE MISE SUR
LE MARCHÉ**

- **Rapports périodiques actualisés de sécurité (PSURs)**

Les exigences relatives à la soumission des PSURs pour ce médicament sont définies dans la liste des dates de référence pour l'Union (liste EURD) prévue à l'article 107 quater, paragraphe 7, de la directive 2001/83/CE et ses actualisations publiées sur le portail web européen des médicaments.

**D. CONDITIONS OU RESTRICTIONS EN VUE D'UNE UTILISATION SÛRE ET
EFFICACE DU MÉDICAMENT**

- **Plan de gestion des risques (PGR)**

Le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché réalise les activités de pharmacovigilance et interventions requises décrites dans le PGR adopté et présenté dans le Module 1.8.2 de l'autorisation de mise sur le marché, ainsi que toutes actualisations ultérieures adoptées du PGR.

De plus, un PGR actualisé doit être soumis :

- à la demande de l'Agence européenne des médicaments ;
- dès lors que le système de gestion des risques est modifié, notamment en cas de réception de nouvelles informations pouvant entraîner un changement significatif du profil bénéfice/risque, ou lorsqu'une étape importante (pharmacovigilance ou réduction du risque) est franchie.

- **Mesures additionnelles de réduction du risque**

Le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché doit fournir l'ensemble du matériel d'information suivant, couvrant les indications thérapeutiques PR, AJIS et AJIP, aux médecins susceptibles de prescrire ou d'utiliser Tocilizumab STADA :

- Matériel d'information pour le médecin
- Matériel d'information pour l'infirmier/ère

- Matériel d'information pour le patient

Le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché doit convenir avec l'autorité compétente nationale du contenu, du format et du plan de communication (y compris les modalités de distribution) de ce matériel éducationnel avant sa distribution.

Le Matériel d'information pour le médecin doit comporter les éléments suivants :

- Une référence au Résumé des Caractéristiques du Produit (par exemple, le lien vers le site internet de l'EMA)
- Le calcul de la dose (patients atteints de PR, d'AJIS et d'AJIP), 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
- Le risque d'hépatotoxicité
 - L'instauration d'un traitement par tocilizumab doit être effectuée avec précaution chez les patients présentant des augmentations des ALAT ou ASAT $> 1,5 \times \text{LSN}$. Chez les patients présentant une augmentation des ALAT ou ASAT $> 5 \times \text{LSN}$, le traitement n'est pas recommandé.
 - Chez les patients atteints de PR, AJIP et AJIS, les ALAT/ASAT doivent être contrôlées toutes les 4 à 8 semaines pendant les 6 premiers mois du traitement et par la suite toutes les 12 semaines. Les adaptations posologiques recommandées en fonction du taux des transaminases, y compris les règles d'arrêt du traitement par tocilizumab, doivent se conformer à la rubrique 4.2 du RCP.
- Le risque de perforation gastro-intestinale, notamment chez les patients ayant des antécédents de diverticulite ou d'ulcérations intestinales.
- Les informations sur les modalités de notification des effets indésirables graves.
- Le Matériel d'information pour le patient (qui sera remis aux patients par les professionnels de santé).
- Des instructions sur 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 et d'AJIP.

Le Matériel d'information pour l'infirmier/ère doit comporter les éléments suivants :

- La prévention des erreurs médicales et des réactions 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
- Les informations sur les modalités de notification des effets indésirables graves

Le Matériel d'information pour le patient doit comporter les éléments suivants :

- La notice (lien vers le site internet de l'EMA par exemple).
- La carte 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 Tocilizumab STADA sont susceptibles de développer des complications de diverticulite qui peuvent devenir graves si elles ne sont pas traitées.
 - alerte sur le fait que les patients utilisant Tocilizumab STADA sont susceptibles de développer une lésion hépatique grave. La fonction hépatique des patients doit être contrôlée par des analyses sanguines. Les patients doivent immédiatement informer leur médecin s'ils présentent des signes et des

symptômes de toxicité hépatique, tels que fatigue, douleur abdominale et ictère.

ANNEXE III
ÉTIQUETAGE ET NOTICE

A. ÉTIQUETAGE

MENTIONS DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTÉRIEUR**BOÎTE****1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT**

Tocilizumab STADA 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

Saccharose, polysorbate 80, L-histidine, chlorhydrate de L-histidine monohydraté, chlorhydrate d'arginine et eau pour préparations injectables. Voir 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 SPÉCIALE INDIQUANT QUE LE MÉDICAMENT DOIT ÊTRE CONSERVÉ HORS DE VUE ET DE PORTÉE DES ENFANTS

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

7. AUTRE(S) MISE(S) EN GARDE SPÉCIALE(S), SI NÉCESSAIRE**8. DATE DE PÉREMPTION**

EXP

9. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES DE CONSERVATION

À conserver au réfrigérateur.

Ne pas congeler.

Conserver le flacon dans l'emballage extérieur à l'abri de la lumière.

10. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES D'ÉLIMINATION DES MÉDICAMENTS NON UTILISÉS OU DES DÉCHETS PROVENANT DE CES MÉDICAMENTS S'IL Y A LIEU

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

STADA Arzneimittel AG
Stadastrasse 2–18
61118 Bad Vilbel
Allemagne

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

EU/1/24/1825/001
EU/1/24/1825/002

13. NUMÉRO DU LOT

Lot

14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DÉLIVRANCE

15. INDICATIONS D'UTILISATION

16. INFORMATIONS EN BRAILLE

Justification de ne pas inclure l'information en Braille acceptée.

17. IDENTIFIANT UNIQUE - CODE-BARRES 2D

code-barres 2D portant l'identifiant unique inclus.

18. IDENTIFIANT UNIQUE – DONNÉES LISIBLES PAR LES HUMAINS

PC
SN
NN

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

FLACON

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

Tocilizumab STADA 20 mg/mL solution à diluer pour perfusion

tocilizumab

IV

2. MODE D'ADMINISTRATION

Perfusion IV

3. DATE DE PÉREMPTION

EXP

4. NUMÉRO DU LOT

Lot

5. CONTENU EN POIDS, VOLUME OU UNITÉ

80 mg/4 mL

6. AUTRE

MENTIONS DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTÉRIEUR**BOÎTE****1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT**

Tocilizumab STADA 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

Saccharose, polysorbate 80, L-histidine, chlorhydrate de L-histidine monohydraté, chlorhydrate d'arginine et eau pour préparations injectables. Voir 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 SPÉCIALE INDIQUANT QUE LE MÉDICAMENT DOIT ÊTRE CONSERVÉ HORS DE VUE ET DE PORTÉE DES ENFANTS

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

7. AUTRE(S) MISE(S) EN GARDE SPÉCIALE(S), SI NÉCESSAIRE**8. DATE DE PÉREMPTION**

EXP

9. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES DE CONSERVATION

À conserver au réfrigérateur.

Ne pas congeler.

Conserver le flacon dans l'emballage extérieur à l'abri de la lumière.

10. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES D'ÉLIMINATION DES MÉDICAMENTS NON UTILISÉS OU DES DÉCHETS PROVENANT DE CES MÉDICAMENTS S'IL Y A LIEU

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

STADA Arzneimittel AG
Stadastrasse 2–18
61118 Bad Vilbel
Allemagne

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

EU/1/24/1825/003
EU/1/24/1825/004

13. NUMÉRO DU LOT

Lot

14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DÉLIVRANCE

15. INDICATIONS D'UTILISATION

16. INFORMATIONS EN BRAILLE

Justification de ne pas inclure l'information en Braille acceptée.

17. IDENTIFIANT UNIQUE - CODE-BARRES 2D

code-barres 2D portant l'identifiant unique inclus.

18. IDENTIFIANT UNIQUE – DONNÉES LISIBLES PAR LES HUMAINS

PC
SN
NN

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

FLACON

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

Tocilizumab STADA 20 mg/mL solution à diluer pour perfusion

tocilizumab

IV

2. MODE D'ADMINISTRATION

Perfusion IV

3. DATE DE PÉREMPTION

EXP

4. NUMÉRO DU LOT

Lot

5. CONTENU EN POIDS, VOLUME OU UNITÉ

200 mg/10 mL

6. AUTRE

MENTIONS DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTÉRIEUR**BOÎTE****1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT**

Tocilizumab STADA 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

Saccharose, polysorbate 80, L-histidine, chlorhydrate de L-histidine monohydraté, chlorhydrate d'arginine et eau pour préparations injectables. Voir 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 SPÉCIALE INDIQUANT QUE LE MÉDICAMENT DOIT ÊTRE CONSERVÉ HORS DE VUE ET DE PORTÉE DES ENFANTS

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

7. AUTRE(S) MISE(S) EN GARDE SPÉCIALE(S), SI NÉCESSAIRE**8. DATE DE PÉREMPTION**

EXP

9. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES DE CONSERVATION

À conserver au réfrigérateur.

Ne pas congeler.

Conserver le flacon dans l'emballage extérieur à l'abri de la lumière.

10. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES D'ÉLIMINATION DES MÉDICAMENTS NON UTILISÉS OU DES DÉCHETS PROVENANT DE CES MÉDICAMENTS S'IL Y A LIEU

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

STADA Arzneimittel AG
Stadastrasse 2–18
61118 Bad Vilbel
Allemagne

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

EU/1/24/1825/005
EU/1/24/1825/006

13. NUMÉRO DU LOT

Lot

14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DÉLIVRANCE

15. INDICATIONS D'UTILISATION

16. INFORMATIONS EN BRAILLE

Justification de ne pas inclure l'information en Braille acceptée.

17. IDENTIFIANT UNIQUE - CODE-BARRES 2D

code-barres 2D portant l'identifiant unique inclus.

18. IDENTIFIANT UNIQUE – DONNÉES LISIBLES PAR LES HUMAINS

PC
SN
NN

MENTIONS MINIMALES DEVANT FIGURER SUR LES PETITS CONDITIONNEMENTS PRIMAIRES

FLACON

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

Tocilizumab STADA 20 mg/mL solution à diluer pour perfusion

tocilizumab

IV

2. MODE D'ADMINISTRATION

Perfusion IV

3. DATE DE PÉREMPTION

EXP

4. NUMÉRO DU LOT

Lot

5. CONTENU EN POIDS, VOLUME OU UNITÉ

400 mg/20 mL

6. AUTRE

B. NOTICE

Notice : Information de l'utilisateur

Tocilizumab STADA 20 mg/mL solution à diluer pour perfusion tocilizumab

▼ Ce médicament fait l'objet d'une surveillance supplémentaire qui permettra l'identification rapide de nouvelles informations relatives à la sécurité. Vous pouvez y contribuer en signalant tout effet indésirable que vous observez. Voir en fin de rubrique 4 comment déclarer les effets indésirables.

Veillez lire attentivement cette notice avant que ce médicament ne vous soit administré car elle contient des informations importantes pour vous.

- Gardez cette notice, vous pourriez avoir besoin de la relire.
- Si vous avez d'autres questions, interrogez votre médecin ou votre infirmier/ère.
- Si vous ressentez un quelconque effet indésirable, parlez-en à votre médecin, ou votre infirmier/ère. Ceci s'applique aussi à tout effet indésirable qui ne serait pas mentionné dans cette notice. Voir rubrique 4.

En plus de cette notice, vous recevrez une **carte patient**, qui contient des informations importantes de sécurité d'emploi que vous devez connaître avant de recevoir Tocilizumab STADA 20 mg/mL solution à diluer pour perfusion et pendant votre traitement par Tocilizumab STADA.

Que contient cette notice

1. Qu'est-ce que Tocilizumab STADA et dans quel cas est-il utilisé
2. Quelles sont les informations à connaître avant l'administration de Tocilizumab STADA
3. Comment Tocilizumab STADA est-il administré
4. Quels sont les effets indésirables éventuels ?
5. Comment conserver Tocilizumab STADA
6. Contenu de l'emballage et autres informations

1. Qu'est-ce que Tocilizumab STADA et dans quel cas est-il utilisé

Tocilizumab STADA contient la substance active tocilizumab qui est une protéine produite par des cellules spécifiques du système immunitaire (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. Tocilizumab STADA 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 Tocilizumab STADA ralentit les dommages articulaires des cartilages et des os causés par la maladie et améliore votre capacité à effectuer vos activités quotidiennes.

- **Tocilizumab STADA 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. Tocilizumab STADA est généralement utilisé en association au méthotrexate. Cependant, Tocilizumab STADA peut être utilisé seul, si votre médecin considère qu'un traitement par méthotrexate n'est pas approprié.
- **Tocilizumab STADA peut aussi être utilisé pour traiter les adultes** qui n'ont pas reçu de traitement antérieur par méthotrexate, s'ils présentent une polyarthrite rhumatoïde active, sévère et évolutive.
- **Tocilizumab STADA est utilisé pour traiter les enfants présentant une AJIS.** Tocilizumab STADA est utilisé chez les enfants 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. Tocilizumab STADA est utilisé pour améliorer les symptômes d'AJIS et peut être administré en association avec le méthotrexate ou seul.

- **Tocilizumab STADA est utilisé pour traiter les enfants présentant une AJIP.** Tocilizumab STADA est utilisé chez les enfants âgés de 2 ans et plus souffrant d'**arthrite juvénile idiopathique polyarticulaire (AJIP) active**, une maladie inflammatoire provoquant des douleurs et un gonflement dans une ou plusieurs articulations. Tocilizumab STADA est utilisé pour améliorer les symptômes de l'AJIP et peut être administré en association avec le méthotrexate ou seul.
- **Tocilizumab STADA est utilisé pour traiter les adultes** atteints de la maladie à coronavirus 2019 (COVID-19), recevant des corticostéroïdes systémiques et nécessitant un apport d'oxygène supplémentaire ou une ventilation mécanique.

2. Quelles sont les informations à connaître avant l'administration de Tocilizumab STADA

Vous ne devez jamais recevoir Tocilizumab STADA

- si vous êtes **allergique** au tocilizumab ou à l'un des autres composants contenus dans ce médicament (mentionnés dans la rubrique 6).
- si vous avez une infection sévère ou active.

Si vous êtes concerné par l'une de ces situations, parlez-en au médecin ou à l'infirmier/ère qui doit vous administrer la perfusion.

Avertissements et précautions

Adressez-vous à votre médecin ou infirmier/ère avant de recevoir Tocilizumab STADA.

- 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. Tocilizumab STADA 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 Tocilizumab STADA, votre médecin vérifiera si vous présentez les signes et les symptômes de la tuberculose. Si des symptômes de tuberculose (toux persistante, perte de poids, manque d'énergie, fièvre peu élevée) ou de toute autre infection apparaissent durant ou après le traitement, prévenez votre médecin immédiatement.
- 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 Tocilizumab STADA, votre médecin pourra vous prescrire une analyse de sang afin de mesurer votre fonction hépatique.
- **Si le patient** (adulte ou enfant) **a récemment été vacciné**, ou prévoit de se faire vacciner, il doit en informer son médecin. Tous les patients, en particulier les enfants, doivent être à jour de leurs vaccinations avant de commencer un traitement par Tocilizumab STADA sauf si l'initiation d'un traitement en urgence est nécessaire. Certains types de vaccins ne doivent pas être utilisés lors d'un traitement par Tocilizumab STADA.

- Si vous avez un **cancer**, informez votre médecin. Votre médecin décidera si vous pouvez être traité par Tocilizumab STADA.
- 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 Tocilizumab STADA.
- Si vous avez des **problèmes** modérés ou sévères **de fonctionnement du rein**, votre médecin contrôlera votre fonction rénale.
- Si vous avez des **maux de tête persistants**.

Votre médecin effectuera des analyses de sang avant que vous ne receviez Tocilizumab STADA, et pendant votre traitement afin de déterminer si votre nombre de globules blancs et de plaquettes est faible ou si vos enzymes hépatiques sont élevées.

Enfants et adolescents

L'utilisation de Tocilizumab STADA n'est pas recommandée chez les enfants âgés de moins de 2 ans.

Si l'enfant a des antécédents de ***syndrome d'activation macrophagique*** (activation et prolifération incontrôlée de cellules sanguines spécifiques), informez votre médecin. Votre médecin décidera s'il peut être traité par Tocilizumab STADA.

Tocilizumab STADA contient du polysorbate

Ce médicament contient 0,5 mg de polysorbate 80 (E 433) par concentration de 20 mg/mL de tocilizumab. Les polysorbates peuvent provoquer des réactions allergiques. Informez votre médecin si vous avez déjà présenté une allergie.

Autres médicaments et Tocilizumab STADA

Informez votre médecin si vous (ou si votre enfant, s'il est le patient) prenez ou avez récemment pris tout autre médicament, y compris des médicaments obtenus sans ordonnance. Tocilizumab STADA peut affecter la manière dont agissent certains médicaments, et la posologie de ces médicaments peut nécessiter d'être ajustée. En cas d'utilisation de médicaments contenant les substances actives suivantes, **vous devez en informer votre médecin** :

- méthylprednisolone, dexaméthasone, utilisées pour diminuer l'**inflammation**
- simvastatine ou atorvastatine, utilisée pour réduire le **taux de cholestérol**
- inhibiteurs calciques (par exemple amlodipine) utilisés dans le traitement de l'**hypertension artérielle**
- théophylline, utilisée dans le traitement de l'**asthme**
- warfarine ou phénprocoumone, utilisées pour **fluidifier le sang**
- phénytoïne, utilisée pour traiter les **convulsions**
- ciclosporine, utilisée pour **affaiblir le système immunitaire** lors de transplantations d'organes
- benzodiazépines (par exemple témozépam), utilisées pour **soulager l'anxiété**.

L'utilisation de Tocilizumab STADA en association à d'autres médicaments biologiques pour traiter la PR, l'AJIS ou l'AJIP n'est pas recommandée en l'absence d'expérience clinique.

Grossesse, allaitement et fertilité

Tocilizumab STADA ne doit pas être utilisé pendant la grossesse sauf en cas de nécessité absolue. Si vous êtes enceinte ou que vous allaitez, si vous pensez être enceinte ou planifiez une grossesse, demandez conseil à votre médecin avant de prendre ce médicament.

Les femmes en âge d'avoir des enfants doivent utiliser une contraception efficace pendant le traitement et jusqu'à trois mois après l'arrêt du traitement.

Arrêtez d'allaiter avant de recevoir Tocilizumab STADA et parlez-en avec votre médecin. Respectez un délai d'au moins trois mois entre votre dernière administration et le début de l'allaitement. On ignore si Tocilizumab STADA passe dans le lait maternel.

Les données disponibles jusqu'à présent ne suggèrent pas d'effet de ce traitement sur la fertilité.

Conduite de véhicules et utilisation de machines

Ce médicament peut provoquer des étourdissements. Si vous avez des étourdissements, vous ne devez pas conduire de véhicules ni utiliser de machines.

3. Comment Tocilizumab STADA est-il administré

Ce médicament est soumis à prescription médicale restreinte.

Tocilizumab STADA vous sera administré **par perfusion intraveineuse, par un médecin ou un(e) infirmier/ère**. Ils dilueront la solution, installeront la perfusion intraveineuse et vous surveilleront pendant et après l'administration.

Patients atteints de PR

La posologie usuelle de Tocilizumab STADA est de 8 mg par kg de poids. En fonction de votre réponse au traitement, votre médecin pourra diminuer votre dose à 4 mg/kg puis la ré-augmenter à 8 mg/kg si approprié.

Les patients adultes recevront Tocilizumab STADA, une fois toutes les 4 semaines, par voie intraveineuse (perfusion intraveineuse) pendant une heure.

Enfants atteints d'AJIS (âgés de 2 ans et plus)

La dose habituelle de Tocilizumab STADA dépend du poids de l'enfant.

- si l'enfant pèse moins de 30 kg : la dose est de **12 mg par kg**
- si l'enfant pèse 30 kg ou plus, la dose est de **8 mg par kg**

La dose est calculée sur la base du poids à chaque administration.

Les enfants atteints d'AJIS recevront Tocilizumab STADA, une fois toutes les 2 semaines, par voie intraveineuse (perfusion intraveineuse) pendant une heure.

Enfants atteints d'AJIP (âgés de 2 ans et plus)

La dose habituelle de Tocilizumab STADA dépend du poids de l'enfant.

- si l'enfant pèse moins de 30 kg : la dose est de **10 mg par kg**
- si l'enfant pèse 30 kg ou plus : la dose est de **8 mg par kg**

La dose est calculée sur la base du poids à chaque administration.

Les enfants atteints d'AJIP recevront Tocilizumab STADA, une fois toutes les 4 semaines, par voie intraveineuse (perfusion intraveineuse) pendant une heure.

Patients atteints de la COVID-19

La dose habituelle de Tocilizumab STADA est de **8 mg par kg**. Une seconde dose peut être nécessaire.

Si vous avez reçu plus de Tocilizumab STADA que vous n'auriez dû

Dans la mesure où Tocilizumab STADA est administré par un médecin ou un(e) infirmier/ère, il est peu probable que vous receviez une dose excessive. Cependant, si vous êtes préoccupé à ce sujet, interrogez votre médecin.

Si vous oubliez une dose de Tocilizumab STADA

Dans la mesure où Tocilizumab STADA est administré par un médecin ou un(e) infirmier/ère, il est peu probable qu'une dose soit oubliée. Cependant, si vous êtes préoccupé à ce sujet, interrogez votre

médecin ou votre infirmier/ère.

Si vous arrêtez de recevoir Tocilizumab STADA

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

Si vous avez d'autres questions sur l'utilisation de ce médicament, demandez plus d'informations à votre médecin ou votre infirmier/ère.

4. Quels sont les effets indésirables éventuels ?

Comme tous les médicaments, Tocilizumab STADA 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 Tocilizumab STADA.

Éventuels effets indésirables graves : prévenez immédiatement un médecin.

Ces effets sont fréquents : ils peuvent toucher jusqu'à 1 patient sur 10

Réactions allergiques pendant ou après la perfusion :

- difficultés respiratoires, oppression de la poitrine ou étourdissement
- éruption cutanée, démangeaisons, urticaire, gonflement des lèvres, de la langue ou du visage

Si vous remarquez l'un de ces effets indésirables, informez votre médecin **immédiatement**.

Signes d'infections graves :

- fièvre et frissons
- vésicules dans la bouche ou sur la peau
- douleur de l'estomac

Signes et symptômes de toxicité hépatique :

Ces effets sont rares : ils peuvent toucher jusqu'à 1 patient sur 1 000

- fatigue
- douleur abdominale
- jaunisse (coloration jaune de la peau ou des yeux).

Si vous remarquez l'un de ces effets indésirables, informez votre médecin **dès que possible**.

Effets indésirables très fréquents : *peuvent toucher plus de 1 patient sur 10*

- 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
- augmentation des taux de lipides (cholestérol) dans le sang

Effets indésirables fréquents : *peuvent toucher jusqu'à 1 patient sur 10*

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

- leucopénie)
- anomalies des tests de la fonction hépatique (augmentation des transaminases)
- augmentation de la bilirubine observée dans les analyses sanguines
- diminution du fibrinogène observée dans les analyses sanguines (une protéine impliquée dans la coagulation du sang)

Effets indésirables peu fréquents : *peuvent toucher jusqu'à 1 patient sur 100*

- diverticulite (fièvre, nausées, diarrhée, constipation, douleur de l'estomac)
- zones rouges et gonflées dans la bouche
- augmentation des lipides (triglycérides) dans le sang
- ulcère gastrique
- calculs rénaux
- hypothyroïdie

Effets indésirables rares : *peuvent toucher jusqu'à 1 patient sur 1 000*

- syndrome de Stevens-Johnson (éruption cutanée, qui peut conduire à l'apparition de cloques/bulles sévères et au décollement de la peau)
- réactions allergiques d'issue fatale (réaction anaphylactique)
- inflammation du foie (hépatite), jaunisse

Effets indésirables très rares : *peuvent toucher jusqu'à 1 patient sur 10 000*

- diminution à la fois du nombre de globules blancs, de globules rouges et de plaquettes dans les analyses sanguines
- insuffisance hépatique

Déclaration des effets secondaires

Si vous ressentez un quelconque effet indésirable, parlez-en à votre médecin, votre pharmacien ou à votre infirmier/ère.

Ceci s'applique aussi à tout effet indésirable qui ne serait pas mentionné dans cette notice. Vous pouvez également déclarer les effets indésirables directement via [le système national de déclaration – voir Annexe V](#). En signalant les effets indésirables, vous contribuez à fournir davantage d'informations sur la sécurité du médicament.

Enfants atteints d'AJIS

En général, le type d'effets indésirables chez les enfants atteints d'AJIS a été similaire à celui observé chez les adultes atteints de PR. Certains effets indésirables ont été observés plus fréquemment : rhume, mal de gorge, diarrhée, diminution du nombre de globules blancs et augmentation des enzymes du foie.

Enfants atteints d'AJIP

En général, le type d'effets indésirables chez les enfants atteints d'AJIP a été similaire à celui observé chez les adultes atteints de PR. Certains effets indésirables ont été observés plus fréquemment : rhume, mal de gorge, maux de tête, mal au cœur (nausées) et diminution du nombre de globules blancs.

5. Comment conserver Tocilizumab STADA

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

N'utilisez pas ce médicament après la date de péremption indiquée sur la boîte et sur l'étiquette des flacons après « EXP ». La date de péremption fait référence au dernier jour de ce mois.

Conserver le flacon au réfrigérateur (entre 2 °C et 8 °C). Ne pas congeler.

Des informations sur la durée de conservation du tocilizumab après que le médicament a été dilué et

qu'il est prêt à être utilisé, sont présentées à la section « Les informations suivantes sont destinées exclusivement aux professionnels de la santé ».

Conserver le flacon dans l'emballage extérieur à l'abri de la lumière.

Ne jetez aucun médicament au tout-à-l'égout ou avec les ordures ménagères. Demandez à votre pharmacien d'éliminer les médicaments que vous n'utilisez plus. Ces mesures contribueront à protéger l'environnement.

6. Contenu de l'emballage et autres informations

Que contient Tocilizumab STADA

- 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 : saccharose (E 473), polysorbate 80 (E 433), L-histidine, chlorhydrate de L-histidine, chlorhydrate d'arginine et eau pour préparations injectables.

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

Tocilizumab STADA est une solution à diluer pour perfusion. La solution à diluer est limpide à opalescente, incolore à jaune clair.

Tocilizumab STADA se présente sous la forme d'un flacon (en verre de type I) avec bouchon (caoutchouc butyle) 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

STADA Arzneimittel AG
Stadastrasse 2–18
61118 Bad Vilbel
Allemagne

Fabricant

STADA Arzneimittel AG
Stadastrasse 2–18
61118 Bad Vilbel
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

EG (Eurogenerics) NV
Tél/Tel: +32 24797878

Lietuva

UAB „STADA Baltics“
Tel: +370 52603926

България

STADA Bulgaria EOOD
Тел.: +359 29624626

Luxembourg/Luxemburg

EG (Eurogenerics) NV
Tél/Tel: +32 24797878

Česká republika

STADA PHARMA CZ s.r.o.
Tel: +420 257888111

Magyarország

STADA Hungary Kft
Tel.: +36 18009747

Danmark

STADA Nordic ApS
Tlf: +45 44859999

Deutschland

STADAPHARM GmbH
Tel: +49 61016030

Eesti

UAB „STADA Baltics“
Tel: +372 5307215

Ελλάδα

STADA Arzneimittel AG
Τηλ: +30 2106664667

España

Laboratorio STADA, S.L.
Tel: +34 934738889

France

EG LABO - Laboratoires EuroGenerics
Tél: +33 146948686

Hrvatska

STADA d.o.o.
Tel: +385 13764111

Ireland

Clonmel Healthcare Ltd.
Tel: +353 526177777

Ísland

STADA Arzneimittel AG
Sími: +49 61016030

Italia

EG SpA
Tel: +39 028310371

Κύπρος

STADA Arzneimittel AG
Τηλ: +30 2106664667

Latvija

UAB „STADA Baltics“
Tel: +371 28016404

Malta

Pharma.MT Ltd
Tel: +356 21337008

Nederland

Centrafarm B.V.
Tel.: +31 765081000

Norge

STADA Nordic ApS
Tlf: +45 44859999

Österreich

STADA Arzneimittel GmbH
Tel: +43 136785850

Polska

STADA Pharm Sp. z.o o.
Tel: +48 227377920

Portugal

Stada, Lda.
Tel: +351 211209870

România

STADA M&D SRL
Tel: +40 213160640

Slovenija

Stada d.o.o.
Tel: +386 15896710

Slovenská republika

STADA PHARMA Slovakia, s.r.o.
Tel: +421 252621933

Suomi/Finland

STADA Nordic ApS, Suomen sivuliike
Puh/Tel: +358 207416888

Sverige

STADA Nordic ApS
Tel: +45 44859999

La dernière date à laquelle cette notice a été révisée est

Autres sources d'informations

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

Les informations suivantes sont destinées exclusivement aux professionnels de la 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. Utiliser une aiguille et une seringue stériles pour la préparation de Tocilizumab STADA.

Patients atteints de PR ou de la COVID-19

Retirer de la poche de perfusion de 100 mL, un volume de solution de chlorure de sodium à 9 mg/mL (0,9 %) stérile et apyrogène, identique au volume nécessaire de solution à diluer de Tocilizumab STADA pour obtenir la posologie requise pour le patient, dans le respect des règles d'asepsie. La quantité nécessaire de solution à diluer de Tocilizumab STADA (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.

Utilisation dans la population pédiatrique

Patients atteints d'AJIS ou d'AJIP pesant ≥ 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 Tocilizumab STADA pour obtenir la posologie requise pour le patient, dans le respect des règles d'asepsie. La quantité nécessaire de solution à diluer de Tocilizumab STADA (**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 pesant < 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 Tocilizumab STADA pour obtenir la posologie requise pour le patient, dans le respect des règles d'asepsie. La quantité nécessaire de solution à diluer de Tocilizumab STADA (**0,6 mL/kg**) doit être prélevée à partir du flacon et diluée dans la poche de perfusion afin d'obtenir un volume final de 50 mL. Pour mélanger la solution, retourner doucement la poche de perfusion afin d'éviter la formation de mousse.

Patients atteints d'AJIP pesant < 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 Tocilizumab STADA pour obtenir la posologie requise pour le patient, dans le respect des règles d'asepsie. La quantité nécessaire de solution à diluer de Tocilizumab STADA (**0,5 mL/kg**) doit être prélevée à partir du flacon et diluée dans la poche de perfusion afin d'obtenir un volume final de 50 mL. Pour mélanger la solution, retourner doucement la poche de perfusion afin d'éviter la formation de mousse.

Tocilizumab STADA est à usage unique.

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