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 la santé déclarent tout effet indésirable suspecté. Voir rubrique 4.8 pour les modalités de déclaration des effets indésirables.

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

Tuyory 20 mg/mL, solution à diluer pour perfusion.

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Un 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 produit dans des cellules d'ovaire de hamster chinois (CHO) par technologie de l'ADN recombinant.

Excipients à effet notoire :
Chaque flacon de 80 mg contient 0,10 mmol (1,76 mg) de sodium et 2 mg (0,5 mg/mL) de polysorbate 80.
Chaque flacon de 200 mg contient 0,20 mmol (4,39 mg) de sodium et 5 mg (0,5 mg/mL) de polysorbate 80.
Chaque flacon de 400 mg contient 0,39 mmol (8,79 mg) de sodium et 10 mg (0,5 mg/mL) de polysorbate 80.

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Solution à diluer pour perfusion.

Solution transparente à opalescente, incolore à jaune pâle, avec un pH entre 6,2 et 6,8 et une osmolalité de 160 à 220 mOsm/kg.

4. INFORMATIONS CLINIQUES

4.1 Indications thérapeutiques

Polyarthrite rhumatoïde (PR)
Tuyory, en association avec le méthotrexate (MTX), est indiqué pour :

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

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

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

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

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

Syndrome de relargage de cytokines (SRC)
Tuyory est indiqué dans le traitement du SRC sévère ou menaçant le pronostic vital induit par les traitements par lymphocytes T à récepteur antigénique chimérique (CAR-T) chez l'adulte et chez l'enfant âgé de 2 ans et plus.

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, de l'AJIp ou d'un SRC.

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

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 essais 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 de tocilizumab à 4 mg/kg ou interrompre le traitement jusqu'à la normalisation de l'alanine aminotransférase (ALAT) ou de l'aspartate aminotransférase (ASAT). Réinstaurer le traitement à la posologie 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.
> 5 × LSN	Arrêter le traitement.

- Diminution du nombre de neutrophiles

Chez les patients qui n'ont pas déjà été traités par tocilizumab, l'instauration du traitement n'est pas recommandée chez les patients présentant un nombre de neutrophiles inférieur à 2 000 × 10^6/L.

Nombre de neutrophiles (cellules × 10^6/L)	**Conduite à tenir**
> 1 000	Maintenir la dose recommandée.
500 < neutrophiles < 1 000	Interrompre le traitement par tocilizumab. Lorsque les neutrophiles sont supérieurs à 1 000 × 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.

- Diminution du nombre de plaquettes

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

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 de poids corporel 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 à la dose de 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**
Enzymes hépatiques	> 10 × LSN	L'administration de tocilizumab n'est pas recommandée.
Nombre de neutrophiles	< 1 000 cellules × 10^6/L	
Numération plaquettaire	< 50 000 × cellules/µL	

Syndrome de relargage de cytokines (SRC) (chez l'adulte et chez l'enfant)
La posologie recommandée pour le traitement d'un SRC est de 8 mg/kg chez les patients dont le poids est supérieur ou égal à 30 kg ou de 12 mg/kg chez les patients pesant moins de 30 kg. Le tocilizumab est administré par perfusion intraveineuse d'une durée de 60 minutes et peut être administré seul ou en association avec des corticoïdes.

Si aucune amélioration clinique des signes et des symptômes du SRC n'apparait après la première administration, il peut être administré jusqu'à 3 doses supplémentaires de tocilizumab. L'administration de 2 doses consécutives doit être espacée d'au moins 8 heures. Il n'est pas recommandé d'utiliser des doses supérieures à 800 mg par perfusion chez les patients atteints d'un SRC.

Les patients atteints d'un SRC de formes sévères ou menaçant le pronostic vital, présentent fréquemment des cytopénies ou une élévation des ALAT ou ASAT en rapport avec le cancer sous-jacent, avant même la déplétion lymphocytaire induite par la chimiothérapie ou le SRC.

Populations particulières
Personnes âgées
Aucun ajustement posologique n'est nécessaire chez les patients âgés de plus de 65 ans.

Insuffisance rénale
Aucun ajustement posologique n'est nécessaire chez les patients présentant une insuffisance rénale légère. 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 doit 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.

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 tolérance et l'efficacité du tocilizumab par voie intraveineuse n'ont pas été établies chez les enfants âgés de moins de 2 ans. Les données disponibles à ce jour sont décrites dans les rubriques 4.8, 5.1 et 5.2, mais aucune recommandation posologique ne peut toutefois être formulée.

Des interruptions de traitement par tocilizumab sont recommandées chez les patients atteints d'AJIs en cas d'anomalies des paramètres biologiques, comme mentionné dans les tableaux ci-dessous. Si cela

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

- Anomalies des enzymes hépatiques

Valeur des ALAT/ASAT	**Conduite à tenir**
> 1 à 3 × LSN	Modifier la dose du MTX associé, si approprié. En cas d'augmentations persistantes dans cet intervalle, interrompre le 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 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 < neutrophiles < 1 000	Interrompre le traitement par tocilizumab. Lorsque les neutrophiles sont supérieurs à 1 000 × 10^6/L, réinstaurer le traitement.
< 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 < plaquettes < 100 000	Modifier la dose du MTX associé, si approprié. Interrompre le traitement par tocilizumab. Lorsque les plaquettes sont supérieures à 100 000/µL, réinstaurer le traitement.

< 50 000	Arrêter le traitement par tocilizumab. Dans l'AJIs, 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 cet intervalle 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 tolérance et l'efficacité du tocilizumab par voie intraveineuse n'ont pas été établies chez les enfants âgés de moins de 2 ans. Les données disponibles à ce jour sont décrites dans les rubriques 4.8, 5.1 et 5.2, mais aucune recommandation posologique ne peut toutefois être formulée.

Des interruptions de traitement par tocilizumab sont recommandées chez les patients atteints d'AJIp en cas d'anomalies des paramètres biologiques, comme mentionné dans les tableaux ci-dessous. Si cela est approprié, la dose du MTX et/ou des autres médicaments associés doit être modifiée ; ou ce(s) traitement(s) arrêté(s) ; et l'administration du tocilizumab doit être interrompue jusqu'à l'évaluation de la situation clinique. De nombreuses situations pathologiques 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 × LSN	Modifier la dose du MTX associé, si approprié. En cas d'augmentations persistantes dans cet intervalle, interrompre le 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 < neutrophiles < 1 000	Interrompre le traitement par tocilizumab. Lorsque les neutrophiles sont supérieurs à 1 000 × 10^6/L, réinstaurer le traitement.
< 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/µL)	**Conduite à tenir**
50 000 < plaquettes < 100 000	Modifier la dose du MTX associé, si approprié. Interrompre le traitement par tocilizumab. Lorsque les plaquettes sont supérieures à 100 000/µL, réinstaurer le traitement.
< 50 000	Arrêter le traitement par tocilizumab. Dans l'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 cet intervalle de temps.

SRC
Le tocilizumab peut être utilisé chez les patients pédiatriques (âgés de 2 ans et plus) à la même posologie que chez les adultes atteints d'un SRC. Voir rubrique 4.2 « Posologie et mode d'administration », sous-rubrique *Syndrome de relargage de cytokines (SRC) (chez l'adulte et l'enfant)*.

Mode d'administration
Après dilution, ce médicament doit être administré par perfusion intraveineuse d'une durée d'une heure. En cas d'apparition de signes et symptômes de réaction liée à la perfusion, la perfusion doit être ralentie ou arrêtée et un traitement médicamenteux/des soins de support appropriés doivent être administrés immédiatement (voir rubrique 4.4).

Des précautions doivent être prises afin d'éviter l'exposition au DEHP provenant des poches de perfusion en PVC. Afin de réduire les risques potentiels, il est préférable d'utiliser des poches de perfusion en PVC sans DEHP, en polypropylène (PP) ou en polyéthylène (PE).

Patients ≥ 30 kg atteints de PR, d'AJIs, d'AJIp, d'un SRC et de la COVID-19
Ce médicament 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 rubrique 6.6.

Patients < 30 kg atteints d'AJIs, d'AJIp et d'un SRC
Ce médicament 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 rubrique 6.6.

4.3 Contre-indications

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

Infections actives sévères, 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 de spécialité et le numéro du lot du produit administré doivent être clairement enregistrés dans le dossier du patient.

Patients atteints de PR, d'AJIs et 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). Le traitement ne doit pas être instauré chez des patients atteints d'infections actives (voir rubrique 4.3). Si un patient développe une infection grave, l'administration de tocilizumab doit être interrompue jusqu'à ce que celle-ci soit contrôlée (voir rubrique 4.8). Les professionnels de santé doivent prendre toutes les précautions nécessaires avant d'utiliser ce médicament chez des patients présentant des antécédents d'infections chroniques ou récidivantes ou des pathologies sous-jacentes (par exemple, diverticulite, diabète et pneumopathie interstitielle) prédisposant aux infections.

Il est recommandé de faire preuve de la plus grande vigilance vis-à-vis de la détection précoce des infections graves chez les patients recevant des traitements biologiques, dans la mesure où les signes et les symptômes d'inflammation aiguë peuvent être atténués, suite à la suppression de la réaction de phase aiguë. Les effets du tocilizumab sur la protéine C réactive (CRP), les neutrophiles et les signes et symptômes d'une infection doivent être pris en compte par le médecin lorsque celui-ci recherche une infection potentielle chez le patient. Il faut informer les patients (qui incluent de jeunes enfants atteints d'AJIs 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 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 (TB)
Comme cela est recommandé pour les autres traitements biologiques, un dépistage de la TB doit être effectué chez les patients atteints de PR, d'AJIp et d'AJIs avant de commencer un traitement par tocilizumab. Les patients présentant une TB latente doivent être traités par antituberculeux avant l'instauration du traitement. Il est rappelé aux prescripteurs que les tests dermiques à la tuberculine et les tests sanguins de détection d'interféron gamma peuvent donner des faux-négatifs, en particulier chez les patients sévèrement malades ou immunodéprimés.

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

Réactivation virale
Des réactivations virales (par exemple virus de l'hépatite B) ont été rapportées sous biothérapies prescrites dans le cadre d'une PR. Dans les essais cliniques avec 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 rapportées peu fréquemment avec le tocilizumab chez les patients atteints de PR (voir rubrique 4.8). Ce médicament doit être utilisé avec précaution chez les patients présentant des antécédents d'ulcération intestinale ou de diverticulite. Les patients manifestant des symptômes pouvant suggérer une diverticulite compliquée, par exemple une douleur abdominale, une hémorragie et/ou un trouble inexpliqué du transit intestinal avec fièvre doivent rapidement faire l'objet d'une évaluation afin d'identifier précocement une diverticulite, qui peut être associée à une perforation gastro-intestinale.

Réactions d'hypersensibilité
Des réactions graves d'hypersensibilité 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. 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 doit être définitivement arrêté.

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

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

Des cas graves de lésions hépatiques d'origine médicamenteuse, y compris des cas d'insuffisance hépatique aiguë, d'hépatite et d'ictère, ont été observés avec 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. 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 du traitement doit être effectuée avec précaution chez les patients présentant des augmentations des ALAT ou ASAT > 1,5 × LSN. Chez les patients atteints de PR, AJIp et AJIs présentant une augmentation des ALAT ou ASAT > 5 × 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. Pour connaître les adaptations posologiques recommandées en fonction du taux des transaminases, y compris les règles d'arrêt du traitement par tocilizumab, voir rubrique 4.2. En cas d'augmentations des ALAT ou ASAT > 3 à 5 × LSN, confirmées par des dosages répétés, le traitement doit être interrompu.

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

Chez les patients qui n'ont pas déjà été traités par tocilizumab, l'instauration du traitement n'est pas recommandée chez les patients présentant un nombre de neutrophiles inférieur à 2 000 × 10^6/L. L'instauration du traitement doit être envisagée avec précaution chez les patients présentant des diminutions du nombre de plaquettes (< 100 000/µL). La poursuite du traitement n'est pas recommandée chez les patients atteints de PR, AJIp et AJIs présentant un nombre de neutrophiles < 500 × 10^6/L ou un nombre de plaquettes < 50 000/µL.

Des neutropénies sévères peuvent être associées à un risque accru d'infections graves, bien qu'à ce jour il n'y ait pas de relation clairement établie entre la diminution du nombre de neutrophiles et la survenue d'infections graves dans les essais cliniques menés avec 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 habituelles. Pour connaître les adaptations posologiques recommandées en fonction du nombre de neutrophiles et de plaquettes, voir rubrique 4.2.

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

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

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

Affections neurologiques
Les médecins doivent rester vigilants vis-à-vis des symptômes de maladie démyélinisante du système nerveux central (SNC). Le risque de démyélinisation du SNC avec 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'une affection maligne. Les données cliniques sont insuffisantes pour évaluer l'incidence potentielle des affections malignes après une exposition au tocilizumab. Des évaluations de tolérance à long terme sont en cours.

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

Risque cardio-vasculaire
Les patients atteints de PR présentent un risque augmenté de troubles cardiovasculaires et les facteurs de risque (par exemple hypertension, hyperlipidémie) doivent être pris en charge dans le cadre des soins standard habituels.

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

Patients atteints de la COVID-19

- L'efficacité du tocilizumab pour 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.
- Ce médicament ne doit pas être administré chez les patients atteints de la COVID-19 ne recevant pas une corticothérapie systémique car une augmentation de la mortalité ne peut pas être exclue dans ce sous-groupe, voir rubrique 5.1.

Infections
Chez les patients atteints de la COVID-19, ce médicament 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 du tocilizumab chez des patients présentant des antécédents d'infections récurrentes ou chroniques ou des pathologies sous-jacentes (telles 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 × 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 $< 1 \times 10^9$/L ou un nombre de plaquettes $< 50 \times 10^3$/µL. 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 essais cliniques, le tocilizumab n'a pas été étudié chez des patients pendant un épisode de SAM actif.

Sodium
Après dilution avec une solution de chlorure de sodium à 0,9 %, ce médicament contient 230,6 mg de sodium par dose maximale de 800 mg, ce qui équivaut à 11,5 % de l'apport alimentaire quotidien maximal recommandé par l'OMS de 2 g de sodium par adulte.

Polysorbates
Ce médicament contient 2 mg de polysorbate 80 par flacon de 80 mg, 5 mg de polysorbate 80 par flacon de 200 mg et 10 mg de polysorbate 80 par flacon de 400 mg, ce qui équivaut à 0,5 mg/mL. Les polysorbates peuvent provoquer des réactions allergiques. Les allergies connues des patients doivent être prises en compte.

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

Les essais 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.

Les analyses pharmacocinétiques de population n'ont mis en évidence aucun effet du MTX, ni des AINS, ni 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 essais *in vitro* menés sur des cultures d'hépatocytes humains ont mis en évidence que l'IL-6 entraînait une réduction de l'expression des isoenzymes CYP1A2, CYP2C9, CYP2C19 et CYP3A4. Le tocilizumab normalise l'expression de ces isoenzymes.

Dans un essai conduit 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 sujets sains.

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

<u>Femmes en âge de procréer</u>
Les femmes en âge de procréer doivent utiliser une contraception efficace pendant le traitement et jusqu'à 3 mois après son arrêt.

Grossesse
Il n'existe pas de données suffisamment pertinentes concernant l'utilisation du tocilizumab chez la femme enceinte. Un essai effectué chez l'animal a mis en évidence une augmentation du risque d'avortement spontané/de mortalité embryonnaire et fœtale à des doses élevées (voir rubrique 5.3.). Le risque potentiel en clinique n'est pas connu.

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

Allaitement
Il n'est pas établi si le tocilizumab est excrété dans le lait maternel. L'excrétion du tocilizumab dans le lait n'a pas été étudiée chez l'animal. La décision, soit d'interrompre l'allaitement, soit d'interrompre/de s'abstenir du traitement avec Tuyory, doit être prise en prenant en compte le bénéfice de l'allaitement pour l'enfant au regard du bénéfice du traitement pour la femme.

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

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

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

4.8 Effets indésirables

Résumé du profil de sécurité
PR, AJIs, AJIp et SRC
Les effets indésirables rapportés le plus fréquemment sont les suivants : infections des voies respiratoires supérieures, rhinopharyngite, céphalées, hypertension et augmentation des ALAT.

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

COVID-19
Les effets indésirables les plus fréquemment rapportés sont les suivants : augmentation des transaminases hépatiques, constipation et infection des voies urinaires.

Tableau des effets indésirables
Les effets indésirables rapportés dans les essais 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'essais non-interventionnels sont listés dans le Tableau 1 et dans le Tableau 2 par classes de systèmes d'organes (SOC) MedDRA. Les catégories de fréquence correspondantes sont basées sur la convention suivante : très fréquent (≥ 1/10), fréquent (≥ 1/100 à < 1/10), peu fréquent (≥ 1/1 000 à < 1/100), rare (≥ 1/10 000 à < 1/1 000), très rare (< 1/10 000), et fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles). Au sein de chaque groupe de fréquence, les effets indésirables sont présentés par ordre décroissant de gravité.

Patients atteints de PR

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.

SOC	**Fréquence des termes préférentiels**	

MedDRA	Très fréquent	Fréquent	Peu fréquent	Rare	Très rare
Infections et infestations	Infections des voies respiratoires supérieures	Cellulite, pneumonie, herpès labial, zona	Diverticulite		
Affections hématologiques et du système lymphatique		Leucopénie, neutropénie, hypofibrino-génémie			

Affections du système immunitaire				Réaction anaphylactique (fatale)[1,2,3]	
Affections endocriniennes			Hypothyroïdie		
Troubles du métabolisme et de la nutrition	Hypercholestérolémie*		Hypertriglycéridémie		
Affections du système nerveux		Céphalées, sensations vertigineuses			
Affections oculaires		Conjonctivite			
Affections vasculaires		Hypertension			
Troubles respiratoires, thoraciques et médiastinales		Toux, dyspnée			
Affections gastro-intestinales		Douleur abdominale, ulcération buccale, gastrite	Stomatite, ulcère gastrique		
Affections hépatobiliaires				Lésion hépatique d'origine médicamenteuse, hépatite, ictère	Insuffisance hépatique
Affections de la peau et du tissu sous-cutané		Rash, prurit, urticaire		Syndrome de Stevens-Johnson[3]	
Affections du rein et des voies urinaires			Néphrolithiase		
Troubles généraux et anomalies au site d'administration		Œdème périphérique, réactions d'hypersensibilité			
Investigations		Transaminases hépatiques augmentées, poids augmenté, bilirubine totale augmentée*			

* Ceci inclut des augmentations observées lors d'analyses de laboratoire réalisées en routine (se reporter au texte ci-dessous).
[1] Voir rubrique 4.3
[2] Voir rubrique 4.4
[3] Cet effet indésirable n'a pas été observé dans les essais cliniques contrôlés mais a été identifié dans le cadre de la surveillance après commercialisation. La catégorie de fréquence a été estimée comme la limite supérieure de l'intervalle de confiance à 95 % calculé sur la base du nombre total de patients exposés au tocilizumab au cours des essais cliniques.

Patients atteints de COVID-19

L'évaluation des données de sécurité de ce médicament dans la COVID-19 a été basée sur 3 essais randomisés, en double aveugle, contrôlés *versus* placebo (essais ML42528, WA42380 et WA42511). Au total, 974 patients ont reçu du tocilizumab dans ces essais. Le recueil des données de tolérance issues de l'essai RECOVERY a été limité et n'est pas présenté ici.

Les effets indésirables suivants, listés par SOC MedDRA dans le Tableau 2, ont été définis à partir des évènements survenus chez au moins 3 % des patients traités par tocilizumab et plus fréquemment que chez les patients sous placebo dans la population regroupée évaluable pour les données de sécurité issues des essais cliniques ML42528, WA42380 et WA42511.

Tableau 2 : Liste des effets indésirables[1] identifiés dans la population évaluable pour données de sécurité issues des essais cliniques combinés du tocilizumab chez des patients atteints de la COVID-19[2]

SOC MedDRA	**Fréquence des termes préférentiels** **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 essais WA42511, WA42380 et ML42528

Patients atteints d'AJIs et d'AJIp
Les effets indésirables rapportés chez les patients atteints d'AJIs et d'AJIp traités par tocilizumab sont listés dans le Tableau 3 et présentés par SOC MedDRA. La catégorie de fréquence correspondante pour chaque effet indésirable répond à la convention suivante : très fréquent (≥ 1/10), fréquent (≥ 1/100 à < 1/10) ou peu fréquent (≥ 1/1 000 à < 1/100).

Tableau 3 : Liste des effets indésirables survenus dans les essais cliniques chez des patients atteints d'AJIs et d'AJIp traités par tocilizumab en monothérapie ou en association avec le MTX

SOC MedDRA	**Terme préférentiel (PT)**	**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	
Troubles généraux et anomalies au site d'administration				
	Réactions liées à la perfusion		AJIp [1], AJIs [2]	
Investigations				
	Augmentation des transaminases hépatiques		AJIp	

SOC MedDRA	Terme préférentiel (PT)	Fréquence		
	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 incluaient notamment les évènements suivants : céphalées, nausées et hypotension

[2] Chez les patients atteints d'AJIs, les réactions liées à la perfusion incluaient notamment les évènements suivants : rash, urticaire, diarrhée, gêne épigastrique, arthralgie et céphalées

Description de certains effets indésirables

Patients atteints de PR

Infections

Au cours des 6 mois des essais contrôlés, le taux global d'infections rapportées avec tocilizumab 8 mg/kg plus DMARD a été de 127 évènements pour 100 patients-années, par rapport à 112 évènements pour 100 patients-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 évènements pour 100 patients-années.

Au cours des 6 mois des essais cliniques contrôlés, le taux d'infections graves avec tocilizumab 8 mg/kg plus DMARD a été de 5,3 évènements pour 100 patients-années par rapport à 3,9 évènements pour 100 patients-années dans le groupe placebo plus DMARD. Dans l'essai en monothérapie, le taux d'infections graves a été de 3,6 évènements pour 100 patients-années dans le groupe tocilizumab et de 1,5 évènement pour 100 patients-années dans le groupe MTX.

Dans la population exposée à long terme, le taux global d'infections graves (bactériennes, virales et fongiques) a été de 4,7 évènements pour 100 patients-années. Les infections graves rapportées, dont certaines d'issue fatale, ont été les suivantes : tuberculose active pouvant se présenter sous forme intra-pulmonaire ou extra-pulmonaire, infections pulmonaires invasives, dont candidose, aspergillose, coccidioïdomycose et pneumocystose (*pneumocystis jirovecii*), pneumonie, cellulite, zona, gastro-entérite, diverticulite, septicémie et arthrite bactérienne. Des cas d'infections opportunistes ont été rapportés.

Pneumopathie interstitielle

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

Perforation gastro-intestinale

Pendant les 6 mois des essais cliniques contrôlés, le taux global de perforation gastro-intestinale a été de 0,26 évènement pour 100 patients-années sous tocilizumab. Dans la population exposée à long terme, le taux global de perforation gastrointestinale a été de 0,28 évènement pour 100 patients-années. Les cas de perforation gastro-intestinale sous traitement ont été principalement rapportés comme complications de diverticulite, notamment péritonite purulente généralisée, perforation gastro-intestinale basse, fistule et abcès.

Réactions liées à la perfusion

Au cours des 6 mois des essais cliniques contrôlés, des évènements indésirables associés à la perfusion (évènements survenus pendant ou dans les 24 heures suivant la perfusion) ont été rapportés chez 6,9 % des patients du groupe tocilizumab 8 mg/kg plus DMARD et 5,1 % des patients dans le groupe placebo plus DMARD. Les évènements rapportés au cours de la perfusion ont été principalement des épisodes d'hypertension ; les évènements rapportés au cours des 24 heures suivant la fin d'une

perfusion ont été des céphalées et des réactions cutanées (rash, urticaire). Ces évènements 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 au tocilizumab et nécessitant l'interruption du traitement ont été rapportées chez un total de 56 patients sur 4 009 (soit 1,4 %) traités au cours des essais cliniques contrôlés et en ouvert. Ces réactions ont été généralement observées entre la deuxième et la cinquième perfusion de tocilizumab (voir rubrique 4.4). Une réaction anaphylactique d'évolution fatale a été rapportée lors d'un traitement par tocilizumab, après sa mise sur le marché (voir rubrique 4.4).

Neutrophiles
Au cours des 6 mois des essais cliniques contrôlés, une diminution du nombre de neutrophiles inférieure à 1 000 × 10^6/L a été observée chez 3,4 % des patients traités par tocilizumab 8 mg/kg plus DMARD par rapport à moins de 0,1 % des patients ayant reçu le placebo plus DMARD. Approximativement la moitié des patients ayant présenté un nombre de neutrophiles < 1 000 × 10^6/L ont développé cet effet indésirable dans les 8 semaines ayant suivi le début du traitement. Des diminutions inférieures à 500 × 10^6/L ont été rapportées chez 0,3 % des patients recevant tocilizumab 8 mg/kg plus DMARD. Des infections ont été rapportées chez des patients présentant une neutropénie.

Pendant la phase contrôlée en double-aveugle et la période d'exposition à long terme, le mode et l'incidence de diminution du nombre de neutrophiles sont restés similaires à ce qui a été observé pendant les 6 mois des essais cliniques contrôlés.

Plaquettes
Au cours des 6 mois des essais cliniques contrôlés, une diminution de la numération plaquettaire inférieure à 100 000/µL a été mise en évidence chez 1,7 % des patients recevant tocilizumab 8 mg/kg plus DMARD par rapport à moins de 1 % des patients sous placebo plus DMARD. Ces diminutions sont survenues sans évènement hémorragique associé.

Pendant la phase contrôlée en double-aveugle et la période d'exposition à long terme, le mode et l'incidence de diminution du nombre de plaquettes sont restés similaires à ce qui a été observé pendant les 6 mois des essais cliniques contrôlés.

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

Augmentation des transaminases hépatiques
Au cours des 6 mois des essais cliniques contrôlés, des augmentations transitoires des ALAT et ASAT > 3 × LSN ont été observées chez 2,1 % des patients traités par tocilizumab 8 mg/kg par rapport à 4,9 % des patients sous MTX et chez 6,5 % des patients ayant reçu tocilizumab 8 mg/kg plus DMARD, par rapport à 1,5 % des patients sous placebo plus DMARD.

L'adjonction de médicaments potentiellement hépatotoxiques (par exemple le MTX) au tocilizumab en monothérapie a majoré la fréquence de ces augmentations. Des élévations des ALAT et ASAT > 5 × LSN ont été constatées chez 0,7 % des patients recevant le tocilizumab en monothérapie et chez 1,4 % des patients traités par tocilizumab plus DMARD. La majorité de ces patients ont interrompu définitivement le traitement par tocilizumab. Pendant la phase contrôlée en double aveugle, les tests réalisés en routine ont objectivé une incidence de 6,2 % de bilirubine non-conjuguée, au-delà de la limite supérieure de la normale, chez les patients traités par tocilizumab 8 mg/kg plus DMARD. 5,8 % des patients ont présenté une augmentation de la bilirubine non-conjuguée > 1 à 2 × LSN et 0,4 % des patients une augmentation > 2 × LSN.

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

6 mois des essais cliniques contrôlés.

Paramètres lipidiques
Au cours de la phase contrôlée de 6 mois des essais cliniques, des élévations des paramètres lipidiques, tels que cholestérol total, triglycérides, LDL-cholestérol et/ou HDL-cholestérol, ont été rapportées fréquemment. Lors d'analyses de laboratoire réalisées en routine, environ 24 % des patients recevant le tocilizumab dans les essais cliniques ont présenté des élévations prolongées du cholestérol total ≥ 6,2 mmol/L, et 15 % ont présenté une élévation prolongée du LDL-cholestérol ≥ 4,1 mmol/L. Les augmentations des paramètres lipidiques ont répondu à un traitement par hypolipémiant.

Pendant la phase contrôlée en double-aveugle et la période d'exposition à long terme, le mode et l'incidence de l'élévation des paramètres lipidiques sont restés similaires à ce qui a été observé pendant les 6 mois des essais cliniques contrôlés.

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

Patients atteints de COVID-19
Infections
Dans la population regroupée évaluable pour les données de sécurité issues des essais ML42528, WA42380 et WA42511, les taux d'infections/évènements 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 par voie intraveineuse et chez respectivement 30,5 % et 22,9 % des patients recevant le placebo.

Anomalies des paramètres biologiques
L'incidence des anomalies de paramètres biologiques a généralement été similaire entre les patients atteints de la COVID-19 ayant reçu une ou deux doses de tocilizumab par voie intraveineuse et ceux ayant reçu le placebo dans les essais randomisés, en double aveugle, contrôlés *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 par voie intraveineuse *versus* le placebo (voir rubriques 4.2 et 4.4).

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

Description des effets indésirables sélectionnés chez les patients atteints d'AJIp
Le profil de tolérance 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 patients-années. La fréquence des effets indésirables rapportés chez les patients atteints d'AJIp est précisée dans le Tableau 3. Le profil des effets indésirables chez les patients atteints d'AJIp a été similaire à celui observé chez les patients atteints de PR et d'AJIs. Par rapport à la population adulte PR, les évènements 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 patients-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 patients-années) comparé à celui observé chez les patients ayant un poids ≥ 30 kg traités par tocilizumab 8 mg/kg (4,0 pour 100 patients-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 %) comparé 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 évènements survenus pendant ou dans les 24 heures suivant la perfusion. 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 évènements 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 ou dans les 24 heures suivant la perfusion a été similaire à celui observé chez les patients atteints de PR et 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 × 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 ou égal à 50 000/µL 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 ≥ 3 × 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'essai WA19977 mené 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 de l'essai.

Description des effets indésirables sélectionnés chez les patients atteints d'AJIs
Le profil de tolérance 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 d'un placebo au tocilizumab, 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. La fréquence des effets indésirables rapportés chez les patients atteints d'AJIs est précisée dans le Tableau 3. Par rapport à la population adulte 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 patients-années dans le groupe tocilizumab par voie intraveineuse et de 287,0 pour 100 patients-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 patients-années.

Pendant la phase contrôlée de 12 semaines, le taux d'infections graves a été de 11,5 pour 100 patients-années dans le groupe tocilizumab 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 patients-années. Les infections graves rapportées ont été similaires à celles observées chez les patients atteints de PR, auxquelles s'ajoutent la varicelle et l'otite moyenne.

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

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

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

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 ou égal à 100 000/µL 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/µL a été mise en évidence chez 3 % des patients du groupe tocilizumab, sans évènement hémorragique associé.

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 ≥ 3 × 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 ≥ 3 × 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'essai.

Paramètres lipidiques
Pendant la surveillance biologique de routine au cours de la phase contrôlée de 12 semaines (essai 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 de l'essai.

Pendant la phase d'extension en ouvert (essai 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 de l'essai.

Patients atteints d'un SRC
La tolérance du tocilizumab dans le SRC a été évaluée dans une analyse rétrospective des données provenant d'essais cliniques dans lesquels 51 patients ont été traités par tocilizumab par voie intraveineuse à la dose de 8 mg/kg (12 mg/kg pour les patients de moins de 30 kg) avec ou sans administration supplémentaire de corticoïdes à forte dose pour un SRC sévère ou menaçant le pronostic vital induit par un traitement par lymphocytes T à récepteur antigénique chimérique (CAR-T). Une dose de tocilizumab en médiane a été administrée (intervalle de 1 à 4 doses).

Immunogénicité
Des anticorps anti-tocilizumab peuvent se développer pendant le traitement par tocilizumab. Une corrélation entre le développement d'anticorps et la réponse clinique ou les évènements 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 sur le surdosage de tocilizumab sont limitées. Un cas de surdosage accidentel a été rapporté, au cours duquel un patient atteint de myélome multiple a reçu une dose unique de 40 mg/kg administrée par voie intraveineuse. Aucun effet indésirable n'a été observé.

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

5. PROPRIÉTÉS PHARMACOLOGIQUES

5.1 Propriétés pharmacodynamiques

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

Tuyory 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 essais 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 le tocilizumab diminue les effets induits par l'IL-6 sur la production d'hepcidine, et augmente ainsi la disponibilité du fer. Chez les patients traités, la normalisation du taux de CRP a été constatée dès la 2ème semaine et maintenue tout au long du traitement.

Chez les sujets sains ayant reçu du tocilizumab à des posologies comprises entre 2 et 28 mg/kg, le nombre absolu de neutrophiles a diminué jusqu'à leur plus bas niveau entre 3 et 5 jours suivant l'administration. Par la suite, ce nombre est revenu à une valeur normale de manière dose-dépendante. Les patients atteints de polyarthrite rhumatoïde ont montré une évolution similaire du nombre absolu de neutrophiles après l'administration du tocilizumab (voir rubrique 4.8).

Chez les patients atteints de 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 clinique
L'efficacité du tocilizumab sur le soulagement des signes et des symptômes de la PR a été évaluée au cours de cinq essais multicentriques randomisés en double aveugle. Les essais I à V ont inclus des patients âgés d'au moins 18 ans présentant une PR active diagnostiquée selon les critères du Collège américain de rhumatologie (American College of Rheumatology, ACR), et qui présentaient au moins huit articulations douloureuses et six articulations gonflées à l'inclusion.

Dans l'essai I, le tocilizumab a été administré par voie intraveineuse toutes les quatre semaines en monothérapie. Au cours des essais 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'essai 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 chacun des cinq essais a été la proportion de patients atteignant une réponse ACR20 à la semaine 24.

L'essai I a évalué 673 patients n'ayant pas été traités par MTX au cours des six mois précédant la randomisation, et n'ayant pas interrompu un précédent traitement par MTX à la suite d'effets toxiques cliniquement importants ou d'une absence de réponse. La majorité des patients (67 %) étaient naïfs de MTX. Le tocilizumab a été administré toutes les quatre semaines en monothérapie à la posologie de 8 mg/kg. Le groupe de comparaison a reçu le MTX toutes les semaines (augmentation posologique de 7,5 mg à une dose maximale de 20 mg une fois par semaine au cours d'une période de huit semaines).

L'essai II, d'une durée de deux ans, comportant des analyses programmées aux semaines 24, 52, et

104, a évalué 1 196 patients ayant présenté une réponse clinique inadéquate au MTX. Les posologies de 4 ou 8 mg/kg de tocilizumab ou un placebo ont été administrés toutes les quatre semaines en aveugle pendant 52 semaines en association avec une dose stable de MTX (10 mg à 25 mg une fois par semaine). Après la semaine 52, tous les patients pouvaient recevoir en ouvert la posologie de 8 mg/kg de tocilizumab. Parmi les patients qui ont terminé l'essai 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 2ème année. Le critère de jugement principal à la semaine 24 a été la proportion de patients ayant atteint une réponse ACR20. À la semaine 52 et à la semaine 104, les critères de jugement principaux ont été la prévention des lésions articulaires et l'amélioration des capacités fonctionnelles.

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

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

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

Réponse clinique
Dans tous les essais, les patients traités par tocilizumab à la posologie de 8 mg/kg ont présenté des taux de réponse ACR20, 50 et 70 statistiquement significativement supérieurs à ceux rapportés avec le groupe contrôle à 6 mois (Tableau 4). Dans l'essai I, la supériorité du tocilizumab 8 mg/kg a été démontrée par rapport au MTX utilisé comme comparateur actif.

L'effet thérapeutique a été similaire chez les patients indépendamment du facteur rhumatoïde, de l'âge, du sexe, de la race, du nombre de traitements précédents ou de l'état de la maladie. Le délai d'apparition de la réponse a été rapide (dès la 2ème semaine) et l'amplitude de la réponse a continué à augmenter au cours du traitement. Des réponses durables et continues ont été observées pendant plus de 3 ans dans les essais d'extension en ouvert I-V.

Chez les patients traités par tocilizumab 8 mg/kg, des améliorations significatives ont été constatées pour toutes les composantes individuelles de la réponse ACR, notamment : nombre d'articulations douloureuses et gonflées ; évaluation globale par le patient et par le médecin ; scores de handicap fonctionnel ; évaluation de la douleur et CRP, par rapport aux patients recevant le placebo plus MTX ou d'autres DMARDs dans tous les essais.

Les patients des essais I à V avaient un score d'activité de la maladie (DAS28) moyen compris entre 6,5 et 6,8 à l'inclusion. Des diminutions significatives moyennes du score DAS28 par rapport à la valeur à l'inclusion (amélioration moyenne), comprises entre 3,1 et 3,4, ont été observées chez les patients traités par tocilizumab, comparé au groupe contrôle (diminutions comprises entre 1,3 et 2,1). La proportion de patients ayant atteint une rémission DAS28 (DAS28 < 2,6) à 24 semaines a été significativement supérieure chez les patients recevant le tocilizumab (28 à 34 %) par rapport aux patients du groupe contrôle (1 à 12 %). Dans l'essai II, 65 % des patients ont atteint une rémission DAS28 < 2,6 à 104 semaines, contre 48 % à 52 semaines, et 33 % à 24 semaines.

Dans une analyse groupée des essais II, III et IV, les proportions de patients ayant atteint une réponse ACR20, 50 ou 70 ont été significativement supérieures (respectivement 59 % contre 50 %, 37 % contre 27 %, et 18 % contre 11 %) dans le groupe 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 tocilizumab 8 mg/kg plus DMARD par rapport aux patients recevant tocilizumab 4 mg/kg plus DMARD (p < 0,0001).

Tableau 4 : Réponses ACR lors des essais contrôlés versus placebo/MTX/DMARDs (% de patients)

	Essai I AMBITION		**Essai II LITHE**		**Essai III OPTION**		**Essai IV TOWARD**		**Essai V RADIATE**	
Semaine	**TCZ 8 mg/kg**	**MTX**	**TCZ 8 mg/kg + MTX**	**PBO + MTX**	**TCZ 8 mg/kg + MTX**	**PBO + MTX**	**TCZ 8 mg/kg + DMARD**	**PBO + DMARD**	**TCZ 8 mg/kg + MTX**	**PBO + MTX**
	n = 286	**n = 284**	**n = 398**	**n = 393**	**n = 205**	**n = 204**	**n = 803**	**n = 413**	**n = 170**	**n = 158**
ACR20										
24	70 %***	52 %	56 %***	27 %	59 %***	26 %	61 %***	24 %	50 %***	10 %
52			56 %***	25 %						
ACR50										
24	44 %**	33 %	32 %***	10 %	44 %***	11 %	38 %***	9 %	29 %***	4 %
52			36 %***	10 %						
ACR70										
24	28 %**	15 %	13 %***	2 %	22 %***	2 %	21 %***	3 %	12 %**	1 %
52			20 %***	4 %						

ACR - critères du Collège américain de rhumatologie (American College of Rheumatology)
TCZ - Tocilizumab
MTX - Méthotrexate
PBO - Placebo
DMARD - Traitement de fond
** - p < 0,01, TCZ *vs.* PBO + MTX/DMARD
*** - p < 0,0001, TCZ *vs.* PBO + MTX/DMARD

Réponse clinique majeure
Après 2 ans de traitement avec tocilizumab + MTX, 14 % des patients ont atteint une réponse clinique majeure (maintien d'une réponse ACR70 pendant 24 semaines ou plus).

Réponse radiographique
Dans l'essai II, chez les patients ayant présenté une réponse inadéquate au MTX, la réduction de la progression des dommages structuraux articulaires a été évaluée par radiographie et exprimée par le changement du score total de Sharp modifié par Genant et ses composants, le score d'érosion et le score de pincement articulaire. La réduction de la progression des dommages structuraux articulaires a été mise en évidence par un taux de progression radiographique significativement moindre chez les patients traités par tocilizumab comparé au groupe contrôle (Tableau 5).

Durant la phase d'extension en ouvert de l'essai II, l'inhibition de la progression des dommages structuraux articulaires chez les patients traités par tocilizumab + MTX a été maintenue durant la 2ème année de traitement. La variation moyenne du score total de Sharp modifié par Genant entre l'inclusion et la semaine 104 a été significativement plus basse chez les patients randomisés dans le bras tocilizumab 8 mg/kg + MTX (p < 0,0001) que chez les patients randomisés dans le bras placebo + MTX.

Tableau 5 : Changements radiographiques moyens au cours des 52 semaines de l'essai II

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

PBO - Placebo
MTX - Méthotrexate
TCZ - Tocilizumab
* - p ≤ 0,0001, TCZ *vs.* PBO + MTX
** - p < 0,005, TCZ *vs.* PBO + MTX

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

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

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

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

Tableau 6 : Résultats d'efficacité pour l'essai VI (WA19924)

	ADA + Placebo (IV) n = 162	**TCZ + Placebo (SC) n = 163**	**Valeur de p[(a)]**
Critère de jugement principal – Variation moyenne à la Semaine 24 par rapport à l'inclusion			
DAS28 (moyenne ajustée)	-1,8	-3,3	
Différence sur les moyennes ajustées (IC à 95 %)	-1,5 (-1,8 ; -1,1)		< 0,0001
Critères secondaires – Pourcentage de répondeurs à la Semaine 24[(b)]			
DAS28 < 2,6, n (%)	17 (10,5)	65 (39,9)	< 0,0001
DAS28 ≤ 3,2, n (%)	32 (19,8)	84 (51,5)	< 0,0001
Réponse ACR20, n (%)	80 (49,4)	106 (65,0)	0,0038

Réponse ACR50, n (%)	45 (27,8)	77 (47,2)	0,0002
Réponse ACR70, n (%)	29 (17,9)	53 (32,5)	0,0023

[a] La valeur de p est ajustée sur la région et l'ancienneté de la PR pour tous les critères et sur la valeur à l'inclusion pour toutes les variables continues.
[b] En cas de données manquantes, patients considérés comme non-répondeurs. La procédure de Bonferroni-Holm est utilisée pour les tests multiples
IV = intraveineuse
SC = sous-cutanée
TCZ = tocilizumab
ADA = adalimumab

Le profil global des évènements indésirables cliniques était similaire entre le tocilizumab et l'adalimumab. La proportion de patients présentant des évènements 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 du 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* l'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).

Patients naïfs de MTX, PR récente
L'essai 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. Cet essai 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 comparé au MTX seul. Le groupe tocilizumab 8 mg/kg + 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 cet essai, la rémission ACR/EULAR (Booléenne et Index) a aussi été analysée comme critères exploratoires prévus dans l'essai, avec des réponses supérieures observées dans les groupes tocilizumab. Les résultats de l'essai VII sont présentés dans le Tableau 7.

Tableau 7 : Résultats d'efficacité de l'essai 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 DAS28					
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)
Critères exploratoires					
Semaine 24 : Rémission ACR/EULAR Booléenne, n (%)		47 (18,4)‡	38 (14,2)	43 (16,7)‡	25 (10,0)
	Rémission 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)
	Rémission 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

TCZ : tocilizumab

MTX : méthotrexate

ACR : critères du Collège américain de rhumatologie (American College of Rheumatology)

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 test statistique et n'a donc

pas été utilisé pour les tests multiples)

COVID-19

Efficacité clinique

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

RECOVERY était un vaste essai de plateforme, multicentrique, contrôlé, randomisé, en ouvert, conduit 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 la 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 d'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 rapport de risque 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 28ème 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 rapport de risque 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 > 28 jours dans le bras soins standards seuls (rapport de risque [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 les 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).

Patients pédiatriques atteints d'AJIs

Efficacité clinique

L'efficacité du tocilizumab pour le traitement de l'AJIs active a été évaluée au cours d'un essai de

12 semaines randomisé, en double aveugle, contrôlé *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 en prednisone. L'efficacité du tocilizumab dans le traitement du syndrome d'activation macrophagique (SAM) n'a pas été étudiée.

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

Réponse clinique
Le critère de jugement principal était la proportion de patients présentant une amélioration d'au moins 30 % des critères de réponse ACR pour l'AJI (réponse ACR30 pédiatrique) à la semaine 12 avec une absence de fièvre (pas de température ≥ 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 était très importante et statistiquement significative (p < 0,0001).

Les pourcentages de patients atteignant des réponses ACR30, 50, 70 et 90 pédiatrique sont présentés dans le Tableau 8.

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

Taux de réponse	**Tocilizumab n = 75**	**Placebo n = 37**
ACR30 pédiatrique	90,7 %[1]	24,3 %
ACR50 pédiatrique	85,3 %[1]	10,8 %
ACR70 pédiatrique	70,7 %[1]	8,1 %
ACR90 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 ≥ 37,5°C au cours des 14 jours précédents) à la semaine 12 *versus* 21 % des patients sous placebo (p < 0,0001).

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

Réduction de la dose de corticoïdes
Une réduction de la dose des corticoïdes était autorisée chez les patients atteignant une réponse ACR70 pédiatrique. Dix-sept (24 %) patients traités par tocilizumab *versus* 1 (3 %) patient sous placebo ont pu réduire leur dose de corticoïdes d'au moins 20 % sans présenter par la suite de rechute (ACR30 pédiatrique) ou de 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 ≥ 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 < 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 présentant un taux d'hémoglobine < LIN à l'inclusion (p < 0,0001).

Patients pédiatriques atteints d'AJIp
Efficacité clinique
L'efficacité du tocilizumab a été évaluée dans l'essai WA19977 mené en 3 phases, incluant une extension en ouvert chez des enfants atteints d'AJIp active. La Phase I 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, contrôlée *versus* placebo, elle-même suivie par la Phase III, une période en ouvert de 64 semaines. Dans la Phase I, les patients ≥ 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 < 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 à la posologie de 10 mg/kg, toutes les 4 semaines pendant 16 semaines (4 doses).
Les patients ayant terminé la Phase I de l'essai et ayant obtenu au moins une réponse ACR30 pédiatrique à la semaine 16 (comparé à la valeur à l'inclusion) sont entrés dans la période en aveugle (Phase II) de l'essai. 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'essai 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 ACR30 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, comparé à 25,6 % (21/82) des patients traités par tocilizumab. Cette différence était statistiquement significative (p = 0,0024).

A la fin de la première phase, les réponses ACR30, 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 ACR30, 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'essai ont été considérés comme non-répondeurs. Une analyse supplémentaire des réponses ACR pédiatrique, 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 ACR30 pédiatrique à la semaine 40.

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

Taux de réponse	**Tocilizumab n = 82**	**Placebo n = 81**
ACR30 pédiatrique	74,4 %*	54,3 %*
ACR50 pédiatrique	73,2 %*	51,9 %*

ACR70 pédiatrique	64,6 %*	42,0 %*

*p < 0,01, tocilizumab par rapport au placebo

Le nombre d'articulations actives 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 comparé 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 réponses 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 ACR30 pédiatrique et patients présentant une réponse ACR30/50/70/90 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'essai) (Nombre et proportion)

	Placebo		**TCZ**	
Utilisation antérieure d'un biologique	**Oui (n = 23) (%)**	**Non (n = 58) (%)**	**Oui (n = 27) (%)**	**Non (n = 55) (%)**
Poussée ACR30 pédiatrique	18 (78,3)	21 (36,2)	12 (44,4)	9 (16,4)
ACR30 pédiatrique	6 (26,1)	38 (65,5)	15 (55,6)	46 (83,6)
ACR50 pédiatrique	5 (21,7)	37 (63,8)	14 (51,9)	46 (83,6)
ACR70 pédiatrique	2 (8,7)	32 (55,2)	13 (48,1)	40 (72,7)
ACR90 pédiatrique	2 (8,7)	17 (29,3)	5 (18,5)	32 (58,2)

TCZ = tocilizumab

Les patients randomisés dans le bras tocilizumab ont eu moins de poussées ACR30 et des réponses ACR globales plus élevées que les patients recevant le placebo, indépendamment de l'utilisation préalable d'un traitement biologique.

SRC

L'efficacité du tocilizumab pour le traitement du SRC a été évaluée dans une analyse rétrospective des données provenant d'essais cliniques menés sur des traitements par lymphocytes T à récepteur antigénique chimérique (tisagenlecleucel et axicabtagène ciloleucel) dans des hémopathies malignes. Les patients évaluables ont reçu 8 mg/kg de tocilizumab (12 mg/kg pour les patients < 30 kg) avec ou sans administration supplémentaire de corticoïdes à forte dose pour un SRC sévère ou menaçant le pronostic vital. Seul le premier épisode de SRC a été inclus dans cette analyse. La population évaluable pour l'efficacité dans la cohorte tisagenlecleucel incluait 28 hommes et 23 femmes (51 patients au total) avec un âge moyen de 17 ans (intervalle de 3 à 68 ans). Le délai médian entre le début du SRC et la première dose de tocilizumab était de 3 jours (intervalle de 0 à 18 jours). La résolution du SRC a été définie comme l'absence de fièvre et d'utilisation de vasoconstricteurs pendant au moins 24 heures. Les patients étaient considérés comme des répondeurs si le SRC disparaissait dans les 14 jours suivant la première dose de tocilizumab, si pas plus de 2 doses de tocilizumab étaient nécessaires et si aucun autre médicament que le tocilizumab et les corticoïdes n'était utilisé pour le traitement. Trente-neuf patients (76,5 % ; IC 95 % : 62,5 % à 87,2 %) ont été répondeurs. Dans une cohorte indépendante de 15 patients (âgés de 9 à 75 ans) atteints de SRC induit par l'axicabtagène ciloleucel, 53 % des patients ont été répondeurs.

L'Agence Européenne des Médicaments a accordé une dérogation à l'obligation de soumettre les résultats d'essais réalisés avec le tocilizumab dans tous les sous-groupes de la population pédiatrique

dans l'indication du syndrome de relargage de cytokines induit par les traitements par lymphocytes T à CAR-T.

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

5.2 Propriétés pharmacocinétiques

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

Les paramètres suivants (valeurs moyennes attendues ± ET) ont été estimés pour une dose de 8 mg/kg de tocilizumab administrée toutes les 4 semaines : aire sous la courbe (ASC) = 38 000 ± 13 000 h × µg/mL, concentration minimale (C_{min}) = 15,9 ± 13,1 µg/mL et concentration maximale (C_{max}) = 182 ± 50,4 µg/mL, à l'état d'équilibre. 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 du poids. Pour un poids ≥ 100 kg, la valeur moyenne attendue (± ET) à l'état d'équilibre de l'ASC, la C_{min} et la C_{max} du tocilizumab étaient respectivement de 50 000 ± 16 800 µg × h/mL, 24,4 ± 17,5 µg/mL et 226 ± 50,3 µg/mL ; ce qui est plus élevé que les valeurs moyennes observées dans la population de patients (indépendamment du poids) présentée 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 de tocilizumab, de sorte que des augmentations significatives de l'efficacité clinique n'ont 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'essai WA42380 (COVACTA) et l'essai 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 ± 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 × µg/mL, concentration au jour 28 (C_{jour28}) = 0,934 (1,93) µg/mL et concentration maximale (C_{max}) = 154 (34,9) µg/mL. L'ASC_{0-28}, la C_{jour28} et la C_{max}, après deux doses de 8 mg/kg de tocilizumab espacées de 8 heures, ont également été estimées (valeurs moyennes attendues ± ET) : respectivement 42 240 (11 520) heure × µg/mL, 8,94 (8,5) µg/mL et 296 (64,7) µg/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 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 à de faibles concentrations 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 ($t_{1/2}$) du tocilizumab était dépendante de la concentration. A l'état d'équilibre, après une dose de 8 mg/kg administrée toutes les 4 semaines, la $t_{1/2}$ effective a diminué de 18 à 6 jours au fur et à mesure que les concentrations diminuaient 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 de 8 mg/kg tocilizumab par voie intraveineuse.

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

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 par voie intraveineuse toutes les 2 semaines (patients ≥ 30 kg), 12 mg/kg par voie intraveineuse toutes les 2 semaines (patients < 30 kg), 162 mg en sous-cutané toutes les semaines (patients ≥ 30 kg), 162 mg en sous-cutané tous les 10 jours ou toutes les 2 semaines (patients < 30 kg).

Tableau 11 : Moyenne prédictive ± 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 < 30 kg**
C_{max} (µg/mL)	256 ± 60,8	274 ± 63,8
C_{min} (µg/mL)	69,7 ± 29,1	68,4 ± 30,0
$C_{moyenne}$ (µg/mL)	119 ± 36,0	123 ± 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

*τ = 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 (poids corporel < 30 kg) et pour la dose de 8 mg/kg (poids corporel ≥ 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 corporel ≥ 30 kg ou 12 mg/kg pour un poids corporel < 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 ± 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 < 30 kg**
C_{max} (µg/mL)	183 ± 42,3	168 ± 24,8
C_{min} (µg/mL)	6,55 ± 7,93	1,47 ± 2,44
$C_{moyenne}$ (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_{τ} *	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 corporel < 30 kg) et à la semaine 16 pour la dose de 8 mg/kg (poids corporel ≥ 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 corporel ≥ 30 kg ou 10 mg/kg pour un poids corporel < 30 kg) à l'état d'équilibre.

5.3 Données de sécurité préclinique

Les données non-cliniques issues des essais conventionnels de pharmacologie de sécurité, de toxicologie en administration répétée et de génotoxicité, n'ont pas révélé de risque particulier pour l'Homme.

Aucun essai de cancérogénicité n'a été effectué car les anticorps monoclonaux IgGl ne sont pas considérés comme ayant un potentiel cancérogène intrinsèque.

Les données non-cliniques disponibles ont montré un effet de l'IL-6 sur la progression maligne et sur la résistance à l'apoptose de différents types de cancers. Ces données ne suggèrent pas l'existence d'un risque pour l'apparition ou la progression d'un cancer sous traitement par tocilizumab. En outre, aucune lésion proliférative n'a été observée au cours d'un essai de toxicité chronique de 6 mois mené chez le singe cynomolgus ou chez la souris déficiente en IL-6.

Les données non-cliniques disponibles ne suggèrent aucun effet sur la fertilité sous traitement par tocilizumab. Aucun effet sur les organes endocriniens et du système reproducteur n'a été mis en évidence au cours d'un essai de toxicité chronique chez le singe cynomolgus, et les capacités de reproduction n'ont pas été affectées chez des souris déficientes en IL-6. 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 entrainé 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,
Polysorbate 80 (E 433),
Phosphate disodique dihydraté ,

Dihydrogénophosphate de sodium dihydraté,
Acide phosphorique concentré (pour l'ajustement du pH),
Hydroxyde de sodium (pour l'ajustement du pH),
Eau pour préparations injectables.

6.2 Incompatibilités

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

6.3 Durée de conservation

Flacon non ouvert
24 mois : 80 mg/4 mL
30 mois : 200 mg/10 mL
30 mois : 400 mg/20 mL

Produit dilué
Après dilution, la solution pour perfusion préparée est physiquement et chimiquement stable dans une solution de chlorure de sodium à 9 mg/mL (0,9 %). Elle peut être conservée pendant 50 heures à 30°C et jusqu'à 4 semaines au réfrigérateur (entre 2°C et 8°C).

Toutefois, du point de vue microbiologique, le produit doit être utilisé 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

Conserver les flacons au réfrigérateur (entre 2°C et 8°C). Ne pas congeler.

Conserver le(s) flacon(s) dans son (leur) emballage extérieur à l'abri de la lumière.

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

6.5 Nature et contenu de l'emballage extérieur

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

Pour l'administration par perfusion, seules des poches de perfusion en polychlorure de vinyle (PVC), en polypropylène (PP) ou en polyéthylène (PE) doivent être utilisées.

Adultes atteints de PR, de SRC (≥ 30 kg) et patients atteints 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 de solution à diluer nécessaire pour obtenir la posologie requise pour le patient, dans le respect des règles d'asepsie. La quantité nécessaire de solution à diluer (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.

Population pédiatrique
Patients ≥ 30 kg atteints d'AJIs, d'AJIp et d'un SRC
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 de solution à diluer nécessaire pour obtenir la posologie requise pour le patient, dans le respect des règles d'asepsie. La quantité nécessaire de solution à diluer (**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 ≤ 30 kg atteints d'AJIs et d'un SRC
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 de solution à diluer nécessaire pour obtenir la posologie requise pour le patient, dans le respect des règles d'asepsie. La quantité nécessaire de solution à diluer (**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 ≤ 30 kg atteints d'AJIp
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 pour obtenir la posologie requise pour le patient, dans le respect des règles d'asepsie. La quantité nécessaire de solution à diluer (**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.

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

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

Gedeon Richter Plc.
Gyömrői út 19-21.
1103 Budapest
Hongrie

8. NUMÉROS D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

EU/1/26/2022/001
EU/1/26/2022/002
EU/1/26/2022/003
EU/1/26/2022/004
EU/1/26/2022/005
EU/1/26/2022/006

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

Date de première autorisation : {JJ mois AAAA}

10. DATE DE RÉVISION DU TEXTE

<{JJ mois AAAA}>

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

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

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

Tuyory 162 mg, solution injectable en seringue préremplie.

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Chaque seringue préremplie contient 162 mg de tocilizumab dans 0,9 mL.

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

Excipients à effet notoire
Chaque seringue de 162 mg/0,9 mL contient 0,27 mg (0,3 mg/mL) de polysorbate 80.

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Solution injectable (pour injection).

Solution incolore à jaune pâle avec un pH entre 5,8 et 6,2 et une osmolalité de 240 à 360 mOsm/kg.

4. INFORMATIONS CLINIQUES

4.1 Indications thérapeutiques

Polyarthrite rhumatoïde (PR)
Tuyory, en association avec le méthotrexate (MTX), est indiqué pour :

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

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

Arthrite juvénile idiopathique systémique (AJIs)
Tuyory est indiqué pour le traitement de l'AJIs active chez les patients âgés de 1 an et plus, qui ont présenté une réponse inadéquate à un précédent traitement par des anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS) et corticoïdes systémiques. Tuyory peut être utilisé en monothérapie (en cas d'intolérance au MTX ou lorsque le traitement par MTX est inadapté) ou en association au MTX.

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

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

4.2 Posologie et mode d'administration

La formulation sous-cutanée de tocilizumab est administrée à l'aide d'une seringue préremplie à usage unique munie d'un dispositif de sécurité de l'aiguille. Le traitement doit être instauré par des professionnels de santé expérimentés dans le diagnostic et le traitement de la PR, de l'AJIs, de l'AJIp et/ou de l'ACG. La première injection doit être effectuée sous la supervision d'un professionnel de santé qualifié. Un patient ou un parent/tuteur peut injecter ce médicament uniquement si le médecin le juge approprié, si le patient ou le parent/tuteur accepte un suivi médical adéquat et s'il a été bien formé à la technique d'auto-injection.

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

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

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

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

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

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

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

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

Patients atteints de PR et d'ACG

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

- Anomalies des enzymes hépatiques

Valeur des ALAT/ASAT	**Conduite à tenir**
> 1 à 3 × la limite supérieure de la normale (LSN)	Modifier la dose du DMARD (PR) ou des immunomodulateurs associés (ACG), si approprié. En cas d'augmentations persistantes dans cet intervalle, réduire la fréquence d'injection du tocilizumab à une injection toutes les 2 semaines ou interrompre le traitement jusqu'à la normalisation de l'alanine aminotransférase (ALAT) ou de l'aspartate aminotransférase (ASAT). Réinstaurer le traitement à la posologie d'une injection par semaine ou toutes les deux semaines, en fonction de l'état clinique.
> 3 à 5 × LSN	Interrompre le traitement jusqu'à ce que les transaminases soient inférieures à 3 × LSN puis suivre les recommandations décrites ci-dessus pour les valeurs > 1 à 3 × LSN. En cas d'augmentations persistantes > 3 × LSN (confirmées par des dosages répétés, voir rubrique 4.4), arrêter le traitement.
> 5 × LSN	Arrêter le traitement.

- Diminution du nombre de neutrophiles

Chez les patients qui n'ont pas déjà été traités par tocilizumab, l'instauration du traitement n'est pas recommandée chez les patients présentant un nombre de neutrophiles inférieur à 2 000 × 10^6/L.

Nombre de neutrophiles (cellules × 10^6/L)	**Conduite à tenir**
> 1 000	Maintenir la dose recommandée.
500 < neutrophiles < 1 000	Interrompre le traitement par tocilizumab. Lorsque les neutrophiles sont supérieurs à 1 000 × 10^6/L, réinstaurer le traitement à la posologie d'une injection toutes les 2 semaines et l'augmenter à une injection par semaine, si l'état clinique le permet.
< 500	Arrêter le traitement.

- Diminution du nombre de plaquettes

Numération plaquettaire (cellules/µL)	**Conduite à tenir**
50 000 < plaquettes < 100 000	Interrompre le traitement par tocilizumab. Lorsque les plaquettes sont supérieures à 100 000/µL, réinstaurer le traitement à la posologie d'une injection toutes les 2 semaines et l'augmenter à une injection par semaine, si l'état clinique le permet.
< 50 000	Arrêter le traitement.

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

Populations particulières
Personnes âgées
Aucun ajustement posologique n'est nécessaire chez les patients âgés de plus de 65 ans.

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

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

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

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

Patients atteints d'AJIs
La posologie recommandée chez les enfants âgés de plus de 1 an est de 162 mg une fois toutes les semaines par voie sous-cutanée chez les patients dont le poids est supérieur ou égal à 30 kg ou 162 mg une fois toutes les deux semaines par voie sous-cutanée chez les patients pesant moins de 30 kg.

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

Patients atteints d'AJIp
La posologie recommandée chez les enfants âgés de 2 ans et plus est de 162 mg une fois toutes les deux semaines par voie sous-cutanée chez les patients dont le poids est supérieur ou égal à 30 kg ou 162 mg une fois toutes les trois semaines par voie sous-cutanée chez les patients pesant moins de 30 kg.

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

- Anomalies des enzymes hépatiques

Valeur des ALAT/ASAT	Conduite à tenir
> 1 à 3 × LSN	Modifier la dose du MTX associé, si approprié. En cas d'augmentations persistantes dans cet intervalle, interrompre le tocilizumab jusqu'à la normalisation des ALAT/ASAT.
> 3 à 5 × LSN	Modifier la dose du MTX associé, si approprié. Interrompre le traitement par tocilizumab jusqu'à ce que les transaminases soient inférieures à 3 × LSN puis suivre les recommandations décrites ci-dessus pour les valeurs > 1 à 3 × LSN.
> 5 × LSN	Arrêter le traitement par tocilizumab. Dans l'AJIs ou l'AJIp, la décision d'interrompre le traitement 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 < neutrophiles < 1 000	Interrompre le traitement par tocilizumab. Lorsque les neutrophiles sont supérieurs à 1 000 × 10^6/L, réinstaurer le traitement.
< 500	Arrêter le traitement par tocilizumab. Dans l'AJIs ou l'AJIp, la décision d'interrompre le traitement par tocilizumab en raison d'une anomalie des paramètres biologiques doit être basée sur l'évaluation médicale au cas par cas pour chaque patient.

- Diminution du nombre de plaquettes

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

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

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

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

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

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

Mode d'administration
Ce médicament est utilisé par voie sous-cutanée.

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

La seringue préremplie ne doit pas être agitée.

Des instructions détaillées sur l'administration de Tuyory en seringue préremplie sont fournies dans la notice, voir rubrique 6.6.

4.3 Contre-indications

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

Infections actives sévères (voir rubrique 4.4).

4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

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

Dans l'AJIs, la forme pour administration sous-cutanée de Tuyory ne doit pas être utilisée chez l'enfant pesant moins de 10 kg.

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

Toutes indications
Infections

Des infections graves et parfois d'issue fatale ont été rapportées chez des patients recevant des immunosuppresseurs dont le tocilizumab (voir rubrique 4.8). Le traitement ne doit pas être instauré chez des patients atteints d'infections actives (voir rubrique 4.3). Si un patient développe une infection grave, l'administration de tocilizumab doit être interrompue jusqu'à ce que celle-ci soit contrôlée (voir rubrique 4.8). Les professionnels de santé doivent prendre toutes les précautions nécessaires avant d'utiliser ce médicament chez des patients présentant des antécédents d'infections chroniques ou récidivantes ou des pathologies sous-jacentes (par exemple, diverticulite, diabète et pneumopathie interstitielle) prédisposant aux infections.

Il est recommandé de faire preuve de la plus grande vigilance vis-à-vis de la détection précoce des infections graves chez les patients recevant des immunosuppresseurs tels que le tocilizumab, dans la mesure où les signes et les symptômes d'inflammation aiguë peuvent être atténués, suite à la suppression de la réaction de phase aiguë. Les effets du tocilizumab sur la protéine C réactive (CRP), les neutrophiles et les signes et symptômes d'une infection doivent être pris en compte par le médecin lorsque celui-ci recherche une infection potentielle chez le patient. Il faut informer les patients (qui incluent de jeunes enfants atteints d'AJIs ou d'AJIp qui peuvent être moins capables de communiquer leurs symptômes) et les parents/tuteurs des patients atteints d'AJIs ou d'AJIp, qu'ils doivent contacter immédiatement leur médecin si un symptôme quelconque suggérant une infection se manifeste, afin de pouvoir procéder à une évaluation rapide et à l'administration du traitement approprié.

Tuberculose
Comme cela est recommandé pour les autres traitements biologiques, un dépistage de la tuberculose (TB) doit être effectué chez tous les patients avant de commencer un traitement par tocilizumab. Les patients présentant une TB latente doivent être traités par antituberculeux avant l'instauration du traitement. Il est rappelé aux prescripteurs que les tests dermiques à la tuberculine et les tests sanguins de détection d'interféron gamma peuvent donner des faux-négatifs, en particulier chez les patients sévèrement malades ou immunodéprimés.

Les patients et les parents/tuteurs des patients atteints d'AJIs ou d'AJIp devront être informés de la nécessité de consulter un médecin si des signes ou des symptômes évoquant une tuberculose (par exemple toux persistante, amaigrissement/perte de poids, fébricule) apparaissent pendant ou après le traitement par ce médicament.

Réactivation virale
Des réactivations virales (par exemple virus de l'hépatite B) ont été rapportées sous biothérapies prescrites dans le cadre d'une PR. Dans les essais cliniques avec 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 rapportées peu fréquemment chez les patients traités par tocilizumab (voir rubrique 4.8). Ce médicament doit être utilisé avec précaution chez les patients présentant des antécédents d'ulcération intestinale ou de diverticulite. Les patients manifestant des symptômes pouvant suggérer une diverticulite compliquée, par exemple une douleur abdominale, une hémorragie et/ou un trouble inexpliqué du transit intestinal avec fièvre doivent rapidement faire l'objet d'une évaluation afin d'identifier précocement une diverticulite, qui peut être associée à une perforation gastro-intestinale.

Réactions d'hypersensibilité
Des réactions graves d'hypersensibilité, y compris des réactions anaphylactiques, ont été rapportées en association avec le tocilizumab (voir rubrique 4.8). De telles réactions peuvent être plus sévères, voire potentiellement fatales chez les patients qui ont présenté des réactions d'hypersensibilité lors de précédents traitements par tocilizumab, même lorsque ceux-ci ont reçu une prémédication par corticoïdes et antihistaminiques. Si une réaction anaphylactique ou toute autre réaction grave d'hypersensibilité apparaît, l'administration de tocilizumab doit être immédiatement arrêtée, un

traitement adapté instauré, et le traitement doit être définitivement arrêté.

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

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

Des cas graves de lésions hépatiques d'origine médicamenteuse, y compris des cas d'insuffisance hépatique aiguë, d'hépatite et d'ictère, ont été observés avec 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. 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 du traitement doit être effectuée avec précaution chez les patients présentant des augmentations des ALAT ou ASAT > 1,5 × LSN. Chez les patients présentant une augmentation des ALAT ou ASAT > 5 × LSN, le traitement n'est pas recommandé.

Chez les patients atteints de PR, ACG, 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. Pour connaître les adaptations posologiques recommandées en fonction du taux des transaminases, y compris les règles d'arrêt du traitement par tocilizumab, voir rubrique 4.2. En cas d'augmentations des ALAT ou ASAT > 3 à 5 × LSN, le traitement doit être interrompu.

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

Chez les patients qui n'ont pas déjà été traités par tocilizumab, l'instauration du traitement n'est pas recommandée chez les patients présentant un nombre de neutrophiles inférieur à 2 000 × 10^6/L. L'instauration du traitement doit être envisagée avec précaution chez les patients présentant des diminutions du nombre de plaquettes (< 100 000/µL). La poursuite du traitement n'est pas recommandée chez les patients présentant un nombre de neutrophiles < 500 × 10^6/L ou un nombre de plaquettes < 50 000/µL.

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

Chez les patients atteints de PR et d'ACG, les neutrophiles et les plaquettes doivent être contrôlés 4 à 8 semaines après le début du traitement, et par la suite conformément aux pratiques cliniques habituelles. Pour connaître les adaptations posologiques recommandées en fonction du nombre de neutrophiles et de plaquettes, voir rubrique 4.2.

Chez les patients atteints d'AJIs et d'AJIp, les neutrophiles et les plaquettes doivent être contrôlés lors de la deuxième administration, et par la suite conformément aux bonnes pratiques cliniques, voir

rubrique 4.2.

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

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

Affections neurologiques
Les médecins doivent rester vigilants vis-à-vis des symptômes de maladie démyélinisante du système nerveux central (SNC). Le risque de démyélinisation du SNC avec 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'une affection maligne. Les données cliniques sont insuffisantes pour évaluer l'incidence potentielle des affections malignes après une exposition au tocilizumab. Des évaluations de tolérance à long terme sont en cours.

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

Risque cardio-vasculaire
Les patients atteints de PR présentent un risque augmenté de troubles cardiovasculaires et les facteurs de risque (par exemple hypertension, hyperlipidémie) doivent être pris en charge dans le cadre des soins standard habituels.

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

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

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

Polysorbates
Ce médicament contient 0,27 mg de polysorbate 80 dans chaque seringue de 162 mg/0,9 mL, ce qui équivaut à 0,3 mg/mL. Les polysorbates peuvent provoquer des réactions allergiques. Les allergies connues des patients doivent être prises en compte.

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

Les essais d'interaction n'ont été réalisés que chez l'adulte.

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

Les analyses pharmacocinétiques de population n'ont mis en évidence aucun effet du MTX, ni des AINS, ni des corticoïdes sur la clairance du tocilizumab chez les patients atteints de PR. Chez les patients atteints d'ACG, aucun effet de la dose cumulée de corticoïdes n'a été observé sur l'exposition au tocilizumab.

L'expression des isoenzymes hépatiques du 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 essais *in vitro* menés sur des cultures d'hépatocytes humains ont mis en évidence que l'IL-6 entraînait une réduction de l'expression des isoenzymes CYP1A2, CYP2C9, CYP2C19 et CYP3A4. Le tocilizumab normalise l'expression de ces isoenzymes.

Dans un essai conduit 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 sujets sains.

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

4.6 Fertilité, grossesse et allaitement

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

Grossesse
Il n'existe pas de données suffisamment pertinentes concernant l'utilisation du tocilizumab chez la femme enceinte. Un essai effectué chez l'animal a mis en évidence une augmentation du risque d'avortement spontané/de mortalité embryonnaire et fœtale à des doses élevées (voir rubrique 5.3.). Le risque potentiel en clinique n'est pas connu.

Tuyory 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 doit être prise soit d'interrompre l'allaitement soit d'interrompre/de s'abstenir du traitement avec Tuyory en prenant en compte le bénéfice de l'allaitement pour l'enfant au regard du bénéfice du traitement pour la femme.

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

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

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

4.8 Effets indésirables

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

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

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

Tableau des effets indésirables
Les effets indésirables rapportés dans les essais 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'essais non-interventionnels sont listés dans le Tableau 1 et présentés par classes de systèmes d'organes (SOC) MedDRA. Les catégories de fréquence correspondantes sont basées sur la convention suivante : très fréquent (≥ 1/10), fréquent (≥ 1/100 à < 1/10), peu fréquent (≥ 1/1 000 à < 1/100), rare (≥ 1/10 000 à < 1/1 000), très rare (< 1/10 000), et fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles). Au sein de chaque groupe de fréquence, les effets indésirables sont présentés par ordre décroissant de gravité.

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

SOC MedDRA	**Catégorie de fréquence des termes préférentiels**				
	Très fréquent	**Fréquent**	**Peu fréquent**	**Rare**	**Très rare**
Infections et infestations	Infections des voies respiratoires supérieures	Cellulite, pneumonie, herpès labial, zona	Diverticulite		
Affections hématologiques et du système lymphatique		Leucopénie, neutropénie, hypofibrino-génémie			

Affections du système immunitaire				Réaction anaphylactique (fatale)[1,2,3]	
Affections endocriniennes			Hypothyroïdie		
Troubles du métabolisme et de la nutrition	Hypercholestérolémie*		Hypertriglycéridémie		
Affections du système nerveux		Céphalées, sensations vertigineuses			
Affections oculaires		Conjonctivite			
Affections vasculaires		Hypertension			
Troubles respiratoires, thoraciques et médiastinales		Toux, dyspnée			
Affections gastro-intestinales		Douleur abdominale, ulcération buccale, gastrite	Stomatite, ulcère gastrique		
Affections hépatobiliaires				Lésion hépatique d'origine médicamenteuse, hépatite, ictère	Insuffisance hépatique
Affections de la peau et du tissu sous-cutané		Rash, prurit, urticaire		Syndrome de Stevens-Johnson[3]	
Affections du rein et des voies urinaires			Néphrolithiase		
Troubles généraux et anomalies au site d'administration	Réaction au site d'injection	Œdème périphérique, réactions d'hypersensibilité			
Investigations		Transaminases hépatiques augmentées, poids augmenté, bilirubine totale augmentée*			

* Ceci inclut des augmentations observées lors d'analyses de laboratoire réalisées en routine (se reporter au texte ci-dessous).
[1] Voir rubrique 4.3
[2] Voir rubrique 4.4
[3] Cet effet indésirable n'a pas été observé dans les essais cliniques contrôlés mais a été identifié dans le cadre de la surveillance après commercialisation. La catégorie de fréquence a été estimée comme la limite supérieure de l'intervalle de confiance à 95 % calculé sur la base du nombre total de patients exposés au tocilizumab au cours des essais cliniques.

Description de certains effets indésirables (voie sous-cutanée)

Patients atteints de PR

La sécurité du tocilizumab sous-cutané dans la PR a été étudiée au cours d'un essai multicentrique, contrôlé, en double aveugle, l'essai SC-I. L'essai SC-I était un essai de non-infériorité comparant l'efficacité et la sécurité de 162 mg de tocilizumab administré une fois par semaine *versus* tocilizumab 8 mg/kg toutes les

4 semaines par voie intraveineuse chez 1 262 patients atteints de PR. Tous les patients recevaient un ou plusieurs traitements de fond conventionnels non biologiques (DMARDs). Le profil de sécurité et l'immunogénicité observés pour le tocilizumab administré par voie sous-cutanée ont été cohérents avec le profil de sécurité connu du tocilizumab intraveineux et aucun nouvel effet indésirable ou inattendu n'a été observé (voir Tableau 1). Une fréquence plus élevée de réactions au site d'injection a été observée avec le tocilizumab sous-cutané *versus* le placebo sous-cutané (groupe intraveineux).

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Anomalies des paramètres biologiques

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

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

Patients atteints d'AJIp
Le profil de tolérance du tocilizumab par voie sous-cutanée a également été étudié chez 52 patients pédiatriques atteints d'AJIp. L'exposition totale au tocilizumab dans la population AJIp était de184,4 patients-années pour la voie intraveineuse et de 50,4 patients-années pour la voie sous-cutanée. De manière générale, le profil de tolérance observé chez les patients atteints d'AJIp était similaire au profil de tolérance connu du tocilizumab, à l'exception des réactions au site d'injection (voir Tableau 1). Des réactions au site d'injection ont été rapportés à une fréquence plus élevée chez les patients atteints d'AJIp traités par voie sous-cutanée que chez les patients adultes atteints de PR.

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

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

Anomalies des paramètres biologiques
Au cours de la surveillance biologique de routine dans l'ensemble de la population exposée au tocilizumab, une diminution du nombre de neutrophiles inférieure à 1 000 × 10^6/L est survenue chez 15,4 % des patients traités par tocilizumab par voie sous-cutanée. Une élévation des ALAT ou ASAT ≥ 3 × LSN est survenue respectivement chez 9,6 % et 3,8 % des patients traités par tocilizumab par voie sous-cutanée. Aucun patient traité par tocilizumab par voie sous-cutanée n'a présenté une diminution du nombre de plaquettes ≤ 50 000/µL.

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

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

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

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

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

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

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

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

Description de certains effets indésirables (voie intraveineuse)
Patients atteints de PR
La tolérance du tocilizumab a été analysée au cours de 5 essais de phase III contrôlés en double-aveugle et de leurs phases d'extension (voir rubrique 5.1).

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

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

Infections
Au cours des 6 mois des essais contrôlés, le taux global d'infections rapportées avec tocilizumab 8 mg/kg plus DMARD a été de 127 évènements pour 100 patients-années, par rapport à 112 évènements pour 100 patients-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 évènements pour 100 patients-années.

Au cours des 6 mois des essais cliniques contrôlés, le taux d'infections graves avec tocilizumab 8 mg/kg plus DMARD a été de 5,3 évènements pour 100 patients-années par rapport à 3,9 évènements pour 100 patients-années dans le groupe placebo plus DMARD. Dans l'essai en monothérapie, le taux d'infections graves a été de 3,6 évènements pour 100 patients-années dans le groupe tocilizumab et de 1,5 évènement pour 100 patients-années dans le groupe MTX.

Dans la population exposée à long terme, le taux global d'infections graves (bactériennes, virales et fongiques) était de 4,7 évènements pour 100 patients-années. Les infections graves rapportées, dont certaines d'issue fatale, ont été les suivantes : tuberculose active pouvant se présenter sous forme intra-pulmonaire ou extra-pulmonaire, infections pulmonaires invasives, dont candidose, aspergillose, coccidioïdomycose et pneumocystose (*Pneumocystis jirovecii*), pneumonie, cellulite, zona, gastro-entérite, diverticulite, septicémie et arthrite bactérienne. Des cas d'infections opportunistes ont également été rapportés.

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

Perforation gastro-intestinale
Pendant les 6 mois des essais cliniques contrôlés, le taux global de perforation gastro-intestinale a été de 0,26 évènement pour 100 patients-années sous tocilizumab. Dans la population exposée à long terme, le taux global de perforation gastrointestinale a été de 0,28 évènement pour 100 patients-années. Les cas de perforation gastro-intestinale sous traitement ont été principalement rapportés comme complications de diverticulite, notamment péritonite purulente généralisée, perforation gastro-intestinale basse, fistule et abcès.

Réactions liées à la perfusion
Au cours des 6 mois des essais cliniques contrôlés, des évènements indésirables associés à la perfusion (évènements survenus pendant ou dans les 24 heures suivant la perfusion) ont été rapportés chez 6,9 % des patients du groupe tocilizumab 8 mg/kg plus DMARD et 5,1 % des patients dans le groupe placebo plus DMARD. Les évènements rapportés au cours de la perfusion ont été principalement des épisodes d'hypertension ; les évènements rapportés au cours des 24 heures suivant la fin d'une perfusion ont été des céphalées et des réactions cutanées (rash, urticaire). Ces évènements 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 au tocilizumab et nécessitant l'interruption du traitement ont été rapportées chez un total de 56 patients sur 4 009 (soit 1,4 %) traités au cours des essais cliniques contrôlés et en ouvert. Ces réactions ont été généralement observées entre la deuxième et la cinquième perfusion de tocilizumab (voir rubrique 4.4). Une réaction anaphylactique d'évolution fatale a été rapportée lors d'un traitement par tocilizumab par voie intraveineuse, après sa mise sur le marché (voir rubrique 4.4).

Neutrophiles
Au cours des 6 mois des essais cliniques contrôlés, une diminution du nombre de neutrophiles inférieure à

1 000 × 10^6/L a été observée chez 3,4 % des patients traités par tocilizumab 8 mg/kg plus DMARD par rapport à moins de 0,1 % des patients ayant reçu le placebo plus DMARD. Approximativement la moitié des patients ayant présenté un nombre de neutrophiles < 1 000 × 10^6/L ont développé cet effet indésirable dans les 8 semaines ayant suivi le début du traitement. Des diminutions inférieures à 500 × 10^6/L ont été rapportées chez 0,3 % des patients recevant tocilizumab 8 mg/kg plus DMARD. Des infections ont été rapportées chez des patients présentant une neutropénie.

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

Plaquettes
Au cours des 6 mois des essais cliniques contrôlés, une diminution de la numération plaquettaire inférieure à 100 000/µL a été mise en évidence chez 1,7 % des patients recevant tocilizumab 8 mg/kg plus DMARD par rapport à moins de 1 % des patients sous placebo plus DMARD. Ces diminutions sont survenues sans évènement hémorragique associé.

Pendant la phase contrôlée en double-aveugle et la période d'exposition à long terme, le mode et l'incidence des diminutions du nombre de plaquettes sont restés similaires à ce qui a été observé pendant les 6 mois des essais cliniques contrôlés.

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

Augmentation des transaminases hépatiques
Au cours des 6 mois des essais cliniques contrôlés, des augmentations transitoires des ALAT et ASAT > 3 × LSN ont été observées chez 2,1 % des patients traités par tocilizumab 8 mg/kg par rapport à 4,9 % des patients sous MTX et chez 6,5 % des patients ayant reçu tocilizumab 8 mg/kg plus DMARD, par rapport à 1,5 % des patients sous placebo plus DMARD.

L'adjonction de médicaments potentiellement hépatotoxiques (par exemple, MTX) au tocilizumab en monothérapie a majoré la fréquence de ces augmentations. Des élévations des ALAT et ASAT > 5 × LSN ont été constatées chez 0,7 % des patients recevant du tocilizumab en monothérapie et chez 1,4 % des patients traités par tocilizumab plus DMARD. La majorité de ces patients ont interrompu définitivement le traitement par tocilizumab. Pendant la phase contrôlée en double aveugle, les tests réalisés en routine ont objectivé une incidence de 6,2 % de bilirubine non-conjuguée, au-delà de la limite supérieure de la normale, chez les patients traités par tocilizumab 8 mg/kg plus DMARD. 5,8 % des patients ont présenté une augmentation de la bilirubine non-conjuguée > 1 à 2 × LSN et 0,4 % des patients une augmentation > 2 × LSN.

Pendant la phase contrôlée en double-aveugle et la période d'exposition à long terme, le mode et l'incidence de l'élévation des ALAT/ASAT sont restés similaires à ce qui a été observé pendant les 6 mois des essais cliniques contrôlés.

Paramètres lipidiques
Au cours de la phase contrôlée de 6 mois des essais cliniques, des élévations des paramètres lipidiques, tels que cholestérol total, triglycérides, LDL-cholestérol et/ou HDL-cholestérol, ont été rapportées fréquemment. Lors d'analyses de laboratoire réalisées en routine, environ 24 % des patients recevant du tocilizumab dans les essais cliniques ont présenté des élévations prolongées du cholestérol total ≥ 6,2 mmol/L, et 15 % ont présenté une élévation prolongée du LDL-cholestérol ≥ 4,1 mmol/L. Les augmentations des paramètres lipidiques ont répondu à un traitement par hypolipémiant.

Pendant la phase contrôlée en double-aveugle et la période d'exposition à long terme, le mode et l'incidence de l'élévation des paramètres lipidiques sont restés similaires à ce qui a été observé pendant les 6 mois des essais cliniques contrôlés.

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

Immunogénicité
Des anticorps anti-tocilizumab peuvent se développer pendant le traitement par tocilizumab. Une corrélation entre le développement d'anticorps et la réponse clinique ou les évènements 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 sur le surdosage de tocilizumab sont limitées. Un cas de surdosage accidentel a été rapporté, au cours duquel un patient atteint de myélome multiple a reçu une dose unique de 40 mg/kg administrée par voie intraveineuse. Aucun effet indésirable n'a été observé.

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

5. PROPRIÉTÉS PHARMACOLOGIQUES

5.1 Propriétés pharmacodynamiques

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

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

Au cours de l'essai clinique WA28119 dans l'ACG, des diminutions rapides et similaires de la CRP et de la vitesse de sédimentation (VS) ont été observées parallèlement à de légères augmentations de la concentration

corpusculaire moyenne en hémoglobine. Chez les sujets sains ayant reçu du tocilizumab à des posologies comprises entre 2 et 28 mg/kg par voie intraveineuse et entre 81 et 162 mg par voie sous-cutanée, le nombre absolu de neutrophiles a diminué jusqu'à leur plus bas niveau entre 2 et 5 jours suivant l'administration. Par la suite, ce nombre est revenu à une valeur normale de manière dose-dépendante.

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

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

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

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

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

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

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

Dans l'essai SC-I, à l'inclusion les patients avaient un score d'activité de la maladie (DAS28) moyen de 6,6 et

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

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

Dans l'essai SC-II, l'inhibition de la progression des dommages structuraux articulaires a été évaluée par radiographie et exprimée par la variation par rapport à l'inclusion du score total moyen de Sharp modifié par van der Heijde (mTSS). L'inhibition de la progression des dommages structuraux a été mise en évidence à la semaine 24 par un taux de progression radiographique significativement moindre chez les patients traités par tocilizumab sous-cutané versus placebo (mTSS moyen de 0,62 versus 1,23, p = 0,0149 (van Elteren)). Ces résultats sont cohérents avec ceux observés chez les patients traités par tocilizumab intraveineux.

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

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

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

Voie sous-cutanée
Patients atteints d'AJIs

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

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

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

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

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

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

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

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

Deux cent cinquante et un (251) patients atteints d'ACG nouvellement diagnostiquée ou en rechute ont été inclus et randomisés dans l'un des 4 bras de traitements. L'essai a consisté en une période de 52 semaines en double aveugle (Partie 1) suivie d'une phase d'extension en ouvert de 104 semaines (Partie 2). L'objectif de

la Partie 2 était de décrire la sécurité à long terme et le maintien de l'efficacité après 52 semaines de traitement par tocilizumab, d'explorer le taux de rechute et la nécessité d'un recours au traitement au-delà de 52 semaines, ainsi que d'évaluer l'effet potentiel d'épargne cortisonique à long terme du médicament.

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

Tous les patients ont reçu un traitement de fond par corticoïde (prednisone). Chacun des groupes traités par tocilizumab et l'un des groupes traités par placebo ont suivi un traitement dégressif prédéterminé de 26 semaines de prednisone, tandis que le second groupe traité par placebo a suivi un traitement dégressif prédéterminé de 52 semaines de prednisone, conçu pour être plus conforme avec la pratique standard.

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

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

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

SC = sous-cutanée

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

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

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

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

Critères secondaires

L'évaluation du délai avant la première poussée d'ACG a montré une réduction significative du risque de poussée dans le groupe traité par tocilizumab par voie sous-cutanée une fois par semaine par rapport aux groupes traités par placebo en association à un traitement dégressif de 26 semaines ou de 52 semaines de prednisone, et dans le groupe traité par tocilizumab par voie sous-cutanée toutes les deux semaines par

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

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

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

	Placebo + traitement dégressif de 26 semaines de prednisone **n = 50**	**Placebo + traitement dégressif de 52 semaines de prednisone** **n = 51**	**Tocilizumab 162 mg SC 1 fois/semaines + traitement dégressif de 26 semaines de prednisone** **n = 100**	**Tocilizumab 162 mg SC toutes les 2 semaines + traitement dégressif de 26 semaines de prednisone** **n = 49**
Critère de jugement principal				
Rémission prolongée**** (groupes Tocilizumab *vs.* Placebo+26)				
Répondeurs à la semaine 52, n (%)	7 (14 %)	9 (17,6 %)	56 (56 %)	26 (53,1 %)
Différence non corrigée en proportions (IC à 99,5%)	N/A	N/A	42 %* (18,00 – 66,00)	39,06 %* (12,46 – 65,66)
Principal critère secondaire				
Rémission prolongée (groupes Tocilizumab *vs.* Placebo+52)				
Répondeurs à la semaine 52, n (%)	7 (14%)	9 (17,6 %)	56 (56 %)	26 (53,1 %)
Différence non corrigée en proportions (IC à 99,5%)	N/A	N/A	38,35%* (17,89 – 58,81)	35,41%** (10,41 – 60,41)
Autres critères secondaires				
Délai avant la première poussée d'ACG[1] (groupes Tocilizumab *vs.* Placebo+26) HR (IC à 99%)	N/A	N/A	0,23* (0,11 – 0,46)	0,28** (0,12 – 0,66)
Délai avant la première poussée d'ACG[1] (groupes Tocilizumab *vs.* Placebo+52) HR (IC à 99%)	N/A	N/A	0,39** (0,18 – 0,82)	0,48 (0,20 - 1,16)
Délai avant la première poussée d'ACG[1] (Patients en rechute ; groupes Tocilizumab *vs.* Placebo+26) HR (IC à 99%)	N/A	N/A	0,23*** (0,09 – 0,61)	0,42 (0,14 – 1,28)
Délai avant la première poussée d'ACG[1] (Patients en rechute ; groupes Tocilizumab *vs.* Placebo+52) HR (IC à 99%)	N/A	N/A	0,36 (0,13 – 1,00)	0,67 (0,21 – 2,10)

Délai avant la première poussée d'ACG[1] (Patients nouvellement diagnostiqués ; groupes Tocilizumab *vs.* Placebo + 26) HR (IC à 99%)	N/A	N/A	0,25*** (0,09 – 0,70)	0,20*** (0,05 – 0,76)
Délai avant la première poussée d'ACG[1] (Patients nouvellement diagnostiqués ; groupes Tocilizumab *vs.* Placebo + 52) HR (IC à 99%) HR (IC à 99%)	N/A	N/A	0,44 (0,14 – 1,32)	0,35 (0,09 – 1,42)
Dose cumulée de corticoïdes (mg) *Médiane à la semaine 52* *(groupe Tocilizumab vs. Placebo+26[2])* *Médiane à la semaine 52* *(groupe Tocilizumab vs. Placebo+52[2])*	3296,00 N/A	N/A 3 817,50	1 862,00* 1 862,00*	1 862,00* 1 862,00*
Critères exploratoires				
Taux annuel de rechute, Semaine 52[§]				
Moyenne (ET)	1,74 (2,18)	1,30 (1,84)	0,41 (0,78)	0,67 (1,10)

* p < 0,0001

** p < 0,005 (seuil de significativité pour les tests de supériorité principaux et secondaires principaux)

*** Valeur descriptive de p < 0,005

**** Poussée : réapparition des signes ou des symptômes de l'ACG et/ou VS ≥ 30 mm/h - Augmentation de la dose de prednisone requise

Rémission : absence de poussée et normalisation de la CRP

Rémission prolongée : rémission de la semaine 12 à la semaine 52 - Les patients doivent respecter la réduction progressive des doses de prednisone prévue par le protocole

[1] analyse du délai (en jours) entre la rémission clinique et la première poussée de la maladie

[2] les valeurs de p sont déterminées en utilisant une analyse Van Elteren pour les données non paramétriques

§ les analyses statistiques n'ont pas été réalisées

N/A = Non applicable

HR = Hazard Ratio

IC = Intervalle de Confiance

SC = sous-cutanée

Résultats relatifs à la qualité de vie

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

L'Evaluation Globale de l'activité de la maladie par le patient a été évaluée sur une Echelle Visuelle Analogique (EVA) de 0 à 100 mm. La variation moyenne sur l'EVA à la semaine 52 par rapport à la valeur d'inclusion a été moins importante (montrant une meilleure amélioration) dans les groupes traités par tocilizumab une fois par semaine et toutes les deux semaines [respectivement -19,0 et -25,3] par rapport aux

deux groupes traités par placebo [placebo plus 26 semaines -3,4 et placebo plus 52 semaines -7,2], bien que seul le groupe traité par tocilizumab toutes les deux semaines en association à un traitement dégressif de 26 semaines de prednisone ait montré une différence statistiquement significative par rapport au placebo [placebo en association à un traitement dégressif de 26 semaines p = 0,0059 et placebo en association à un traitement dégressif de 52 semaines p = 0,0081].

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

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

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

Voie intraveineuse
Patients atteints de PR
Efficacité clinique
L'efficacité du tocilizumab sur le soulagement des signes et des symptômes de la PR a été évaluée au cours de cinq essais multicentriques randomisés en double aveugle. Les essais I à V ont inclus des patients âgés d'au moins 18 ans présentant une PR active diagnostiquée selon les critères du Collège américain de rhumatologie (*American College of Rheumatology*, ACR), et qui présentaient au moins huit articulations douloureuses et six articulations gonflées à l'inclusion.

Dans l'essai I, le tocilizumab a été administré par voie intraveineuse toutes les quatre semaines en monothérapie. Au cours des essais 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'essai 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 chacun des cinq essais a été la proportion de patients atteignant une réponse ACR20 à la semaine 24.

L'essai I a évalué 673 patients n'ayant pas été traités par MTX au cours des six mois précédant la randomisation, et n'ayant pas interrompu un précédent traitement par MTX à la suite d'effets toxiques cliniquement importants ou d'une absence de réponse. La majorité des patients (67 %) étaient naïfs de MTX. Le tocilizumab a été administré toutes les quatre semaines en monothérapie à la posologie de 8 mg/kg. Le groupe de comparaison a reçu le MTX toutes les semaines (augmentation posologique de 7,5 mg à une dose maximale de 20 mg une fois par semaine au cours d'une période de huit semaines).

L'essai II, d'une durée de deux ans, comportant des analyses programmées aux semaines 24, 52, et 104, a évalué 1 196 patients ayant présenté une réponse clinique inadéquate au MTX. Les posologies de 4 ou 8 mg/kg de tocilizumab ou un placebo ont été administrés toutes les quatre semaines en aveugle pendant 52 semaines en association avec une dose stable de MTX (10 mg à 25 mg une fois par semaine). Après la semaine 52, tous les patients pouvaient recevoir en ouvert la posologie de 8 mg/kg de tocilizumab. Parmi les patients qui ont terminé l'essai 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 2ème année. Le critère de jugement principal à la semaine 24 a été la proportion de patients ayant atteint une réponse ACR20. À la semaine 52 et à la semaine 104, les critères de jugement principaux ont été la prévention des lésions articulaires et l'amélioration des capacités fonctionnelles.

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

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

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

Réponse clinique
Dans tous les essais, les patients traités par tocilizumab à la posologie de 8 mg/kg ont présenté des taux de réponse ACR20, 50 et 70 statistiquement significativement supérieurs à ceux rapportés avec le groupe contrôle à 6 mois (Tableau 5). Dans l'essai I, la supériorité du tocilizumab 8 mg/kg a été démontrée par rapport au MTX utilisé comme comparateur actif.
L'effet thérapeutique a été similaire chez les patients indépendamment du facteur rhumatoïde, de l'âge, du sexe, de la race, du nombre de traitements précédents ou de l'état de la maladie. Le délai d'apparition de la réponse a été rapide (dès la 2ème semaine) et l'amplitude de la réponse a continué à augmenter au cours du traitement. Des réponses durables et continues ont été observées pendant plus de 3 ans dans les essais d'extension en ouvert I-V.

Chez les patients traités par tocilizumab 8 mg/kg, des améliorations significatives ont été constatées pour toutes les composantes individuelles de la réponse ACR, notamment : nombre d'articulations douloureuses et gonflées ; évaluation globale par le patient et par le médecin ; scores de handicap fonctionnel ; évaluation de la douleur et CRP, par rapport aux patients recevant le placebo plus MTX ou d'autre DMARD dans tous les essais.

Les patients des essais I à V avaient un score d'activité de la maladie (DAS28) moyen compris entre 6,5 et 6,8 à l'inclusion. Des diminutions significatives moyennes du score DAS28 par rapport à la valeur à l'inclusion (amélioration moyenne), comprises entre 3,1 et 3,4, ont été observées chez les patients traités par tocilizumab, comparé au groupe contrôle (diminutions comprises entre 1,3 et 2,1). La proportion de patients ayant atteint une rémission DAS28 (DAS28 < 2,6) à 24 semaines a été significativement supérieure chez les patients recevant le tocilizumab (28 à 34 %) par rapport aux patients du groupe contrôle (1 à 12 %). Dans l'essai II, 65 % des patients ont atteint une rémission DAS28 < 2,6 à 104 semaines, contre 48 % à 52 semaines, et 33 % à 24 semaines.

Dans une analyse groupée des essais II, III et IV, les proportions de patients ayant atteint une réponse ACR20, 50 ou 70 ont été significativement supérieures (respectivement 59 % contre 50 %, 37 % contre 27 %, et 18 % contre 11 %) dans le groupe du tocilizumab 8 mg/kg plus DMARD par rapport au groupe traité par le tocilizumab 4 mg/kg plus DMARD ($p < 0,03$). De même, la proportion de patients ayant atteint une rémission selon le score DAS28 (DAS28 < 2,6) a été significativement supérieure (respectivement 31 % contre 16 %) chez les patients recevant le tocilizumab 8 mg/kg plus DMARD par rapport aux patients recevant le tocilizumab 4 mg/kg plus DMARD ($p < 0,0001$).

Tableau 5 : Réponses ACR lors des essais contrôlés versus placebo/MTX/DMARD (% de patients)

	Essai I AMBITION		**Essai II LITHE**		**Essai III OPTION**		**Essai IV TOWARD**		**Essai V RADIATE**	
Semaine	**TCZ 8 mg/kg**	**MTX**	**TCZ 8 mg/kg + MTX**	**PBO + MTX**	**TCZ 8 mg/kg + MTX**	**PBO + MTX**	**TCZ 8 mg/kg + DMARD**	**PBO + DMARD**	**TCZ 8 mg/kg + MTX**	**PBO + MTX**
	n = 286	**n = 284**	**n = 398**	**n = 393**	**n = 205**	**n = 204**	**n = 803**	**n = 413**	**n = 170**	**n = 158**
ACR20										
24	70 %***	52 %	56 %***	27 %	59 %***	26 %	61 %***	24 %	50 %***	10 %

52			56 %***	25 %						
ACR50										
24	44 %**	33 %	32 %***	10 %	44 %***	11 %	38 %***	9 %	29 %***	4 %
52			36 %***	10 %						
ACR70										
24	28 %**	15 %	13 %***	2 %	22 %***	2 %	21 %***	3 %	12 %**	1 %
52			20 %***	4 %						

TCZ - Tocilizumab
MTX - Méthotrexate
PBO - Placebo
DMARD - Traitement de fond
** *- p < 0,01, TCZ vs. PBO + MTX/DMARD*
*** *- p < 0,0001, TCZ vs. PBO + MTX/DMARD*

Réponse clinique majeure
Après 2 ans de traitement avec tocilizumab + MTX, 14 % des patients ont atteint une réponse clinique majeure (maintien d'une réponse ACR70 pendant 24 semaines ou plus).

Réponse radiographique
Dans l'essai II, chez les patients ayant présenté une réponse inadéquate au MTX, la réduction de la progression des dommages structuraux articulaires a été évaluée par radiographie et exprimée par le changement du score total de Sharp modifié par Genant et ses composants, le score d'érosion et le score de pincement articulaire. La réduction de la progression des dommages structuraux articulaires a été mise en évidence par un taux de progression radiographique significativement moindre chez les patients traités par tocilizumab comparé au groupe contrôle (Tableau 6).

Durant la phase d'extension en ouvert de l'essai II, l'inhibition de la progression des dommages structuraux articulaires chez les patients traités par tocilizumab + MTX a été maintenue durant la 2ème année de traitement. La variation moyenne du score total de Sharp modifié par Genant entre l'inclusion et la semaine 104 a été significativement plus basse chez les patients randomisés dans le bras tocilizumab 8 mg/kg + MTX (p < 0,0001) que chez les patients randomisés dans le bras placebo + MTX.

Tableau 6 : Changements radiographiques moyens au cours des 52 semaines de l'essai II

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

PBO - Placebo
MTX - Méthotrexate
TCZ - Tocilizumab
* - p ≤ 0,0001, TCZ *vs.* PBO + MTX
** - p < 0,005, TCZ *vs.* PBO + MTX

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

Résultats relatifs à l'état de santé et à la qualité de vie
Les patients traités par tocilizumab ont noté une amélioration de leurs capacités fonctionnelles dans les questionnaires d'auto-évaluation (questionnaire d'évaluation de l'état de santé (HAQ-DI), SF-36 et fatigue mesurée à l'aide des scores d'évaluation fonctionnelle du traitement de maladies chroniques (FACIT-

Fatigue)). Des améliorations statistiquement significatives du HAQ-DI ont été observées chez les patients traités par tocilizumab par rapport aux patients ayant reçu des DMARDs. Au cours de la phase en ouvert de l'essai II, l'amélioration de la capacité fonctionnelle a été maintenue jusqu'à 2 ans. A la semaine 52, la variation moyenne du HAQ-DI a été de -0,58 dans le bras tocilizumab 8 mg/kg + MTX, par rapport à -0,39 dans le bras placebo + MTX. La variation moyenne du HAQ-DI a été maintenue jusqu'à la semaine 104 dans le bras tocilizumab 8 mg/kg + MTX (-0,61).

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

Tocilizumab versus adalimumab en monothérapie
L'essai VI (WA19924), essai de 24 semaines en double aveugle comparant le tocilizumab en monothérapie à l'adalimumab en monothérapie, a évalué 326 patients atteints de PR intolérants au MTX ou pour lesquels la poursuite du traitement par MTX était inappropriée (y compris ceux présentant une réponse inadéquate au MTX). Les patients du groupe tocilizumab ont reçu une perfusion intraveineuse de tocilizumab (8 mg/kg) toutes les 4 semaines et une injection sous-cutanée de placebo toutes les 2 semaines. Les patients du groupe adalimumab ont reçu une injection sous- cutanée d'adalimumab (40 mg) toutes les 2 semaines et une perfusion intraveineuse de placebo toutes les 4 semaines.

Une efficacité supérieure statistiquement significative a été observée en faveur du tocilizumab *versus* adalimumab sur le contrôle de l'activité de la maladie de l'inclusion à la semaine 24, d'une part sur le critère de jugement principal, la variation moyenne du score DAS28, et d'autre part sur tous les critères secondaires (Tableau 7).

Tableau 7 : Résultats d'efficacité pour l'essai VI (WA19924)

	ADA + Placebo (IV) n = 162	**TCZ + Placebo (SC) n = 163**	**Valeur de p[(a)]**
Critère de jugement principal – Variation moyenne à la Semaine 24 par rapport à l'inclusion			
DAS28 (moyenne ajustée)	-1,8	-3,3	
Différence sur les moyennes ajustées (IC à 95 %)	-1,5 (-1,8 ; -1,1)		< 0,0001
Critères secondaires – Pourcentage de répondeurs à la Semaine 24[(b)]			
DAS28 < 2,6, n (%)	17 (10,5)	65 (39,9)	< 0,0001
DAS28 ≤ 3,2, n (%)	32 (19,8)	84 (51,5)	< 0,0001
Réponse ACR20, n (%)	80 (49,4)	106 (65,0)	0,0038
Réponse ACR50, n (%)	45 (27,8)	77 (47,2)	0,0002
Réponse ACR70, n (%)	29 (17,9)	53 (32,5)	0,0023

[a] La valeur de p est ajustée sur la région et l'ancienneté de la PR pour tous les critères et sur la valeur à l'inclusion pour toutes les variables continues.
[b] En cas de données manquantes, patients considérés comme non-répondeurs. La procédure de Bonferroni-Holm est utilisée pour les test multiples
IV = intraveineuse
SC = sous-cutanée
TCZ = tocilizumab
ADA = adalimumab

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 du taux des ALAT et ASAT ainsi que des lipides), cependant, l'amplitude et la fréquence des modifications observées étaient plus importantes avec tocilizumab *versus* adalimumab. Quatre (2,5 %) patients dans le groupe tocilizumab et deux (1,2 %) patients dans le groupe adalimumab ont présenté une diminution du nombre de neutrophiles de grade CTC 3 ou 4. Onze (6,8 %) patients dans le groupe tocilizumab et cinq (3,1 %) patients dans le groupe adalimumab ont présenté une augmentation du taux d'ALAT de grade CTC 2 ou plus. L'augmentation moyenne du taux de LDL par rapport à l'inclusion était respectivement de 0,64 mmol/L (25 mg/dL) pour les patients du groupe tocilizumab et de 0,19 mmol/L (7 mg/dL) pour les patients du groupe adalimumab. La tolérance observée dans le groupe tocilizumab était cohérente avec le profil de tolérance connu du tocilizumab et aucun nouvel effet indésirable, ni effet indésirable inattendu, n'a été observé (voir Tableau 1).

5.2 Propriétés pharmacocinétiques

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

Voie intraveineuse

Patients atteints de PR

Les propriétés pharmacocinétiques 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 ± ET) ont été estimés pour une dose de 8 mg/kg de tocilizumab administrée toutes les 4 semaines : aire sous la courbe (ASC) = 38 000 ± 13 000 h × µg/mL, concentration minimale (C_{min}) = 15,9 ± 13,1 µg/mL et concentration maximale (C_{max}) = 182 ± 50,4 µg/mL, à l'état d'équilibre. 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 (± ET) à l'état d'équilibre de l'ASC, la C_{min} et la C_{max} du tocilizumab étaient respectivement de 50 000 ± 16 800 µg × h/mL, 24,4 ± 17,5 µg/mL et 226 ± 50,3 µg/mL ; ce qui est plus élevé que les valeurs moyennes observées dans la population de patients (indépendamment du poids) présentées ci-dessus. La courbe de dose-réponse du tocilizumab s'aplatit à des posologies plus élevées, signifiant des gains d'efficacité plus faibles à chaque augmentation de la concentration du tocilizumab, de sorte que des augmentations significatives de l'efficacité clinique n'aient pas été démontrées chez les patients traités avec du tocilizumab à une posologie supérieure à 800 mg. En conséquence, des doses supérieures à 800 mg par perfusion ne sont pas recommandées (voir rubrique 4.2).

Distribution

Chez les patients atteints de PR, le volume central de distribution a été de 3,72 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.

Élimination
Après l'administration intraveineuse, le tocilizumab est éliminé de la circulation de manière biphasique. La clairance totale du tocilizumab a été dose-dépendante, et égale à la somme des clairances linéaire et non-linéaire. La valeur de la clairance linéaire a été estimée à 9,5 mL/h dans l'analyse pharmacocinétique de population. La clairance non-linéaire, dépendante de la concentration, joue un rôle majeur à de faibles concentrations de tocilizumab. Lorsque la voie de la clairance non-linéaire est saturée, à des concentrations plus élevées de tocilizumab, la clairance est principalement déterminée par la clairance linéaire.

La demi-vie ($t_{1/2}$) du tocilizumab est dépendante de la concentration. A l'état d'équilibre, après une dose de 8 mg/kg administrée toutes les 4 semaines, la $t_{1/2}$ effective a diminué de 18 à 6 jours au fur et à mesure que les concentrations diminuent entre deux perfusions.

Linéarité
Les paramètres pharmacocinétiques 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.

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

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

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

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

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

Voie sous-cutanée
Patients atteints d'AJIs
Les paramètres pharmacocinétiques du tocilizumab chez les patients atteints d'AJIs ont été caractérisés par une analyse pharmacocinétique de population incluant 140 patients traités par 8 mg/kg par voie intraveineuse

toutes les 2 semaines (patients pesant ≥ 30 kg), 12 mg/kg par voie intraveineuse toutes les 2 semaines (patients pesant moins de 30 kg), 162 mg par voie sous-cutanée toutes les semaines (patients pesant ≥ 30 kg), 162 mg par voie sous-cutanée tous les 10 jours ou toutes les 2 semaines (patients pesant moins de 30 kg).

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Absorption
Suivant l'administration sous-cutanée chez les patients atteints d'ACG, la demi-vie d'absorption $t_{1/2}$ était d'environ 4 jours. La biodisponibilité pour la forme sous-cutanée était de 0,8. Les valeurs médianes du t_{max} étaient de 3 jours après l'administration de tocilizumab une fois par semaine et de 4,5 jours après l'administration toutes les deux semaines.

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

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

Chez les patients atteints d'ACG, à l'état d'équilibre, la t1/2 efficace de tocilizumab variait entre 18,3 et

18,9 jours pour une administration de 162 mg une fois par semaine, et entre 4,2 et 7,9 jours pour une administration de 162 mg toutes les deux semaines. Aux concentrations sériques élevées, lorsque la clairance totale de tocilizumab est dominée par la clairance linéaire, une t1/2 efficace d'environ 32 jours a été calculée à partir des estimations des paramètres de population.

Populations particulières

Insuffisance rénale

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

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

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

Insuffisance hépatique

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

Age, sexe et ethnicité

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

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

5.3 Données de sécurité préclinique

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

Aucun essai de cancérogénicité n'a été effectué car les anticorps monoclonaux IgGl ne sont pas considérés comme ayant un potentiel cancérogène intrinsèque.

Les données non-cliniques disponibles ont montré un effet de l'IL-6 sur la progression maligne et sur la résistance à l'apoptose de différents types de cancers. Ces données ne suggèrent pas l'existence d'un risque pour l'apparition ou la progression d'un cancer sous traitement par tocilizumab. En outre, aucune lésion proliférative n'a été observée au cours d'un essai de toxicité chronique de 6 mois mené chez le singe cynomolgus ou chez la souris déficiente en IL-6.

Les données non-cliniques disponibles ne suggèrent aucun effet sur la fertilité sous traitement par tocilizumab. Aucun effet sur les organes endocriniens et du système reproducteur n'a été mis en évidence au cours d'un essai de toxicité chronique chez le singe cynomolgus, et les capacités de reproduction n'ont pas été affectées chez des souris déficientes en IL-6. 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 entrainé de toxicité chez la souris juvénile. En particulier, aucune altération n'a été observée en termes de croissance du squelette, de fonction immunitaire et de maturation sexuelle.

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

6. DONNÉES PHARMACEUTIQUES

6.1 Liste des excipients

L-histidine,
Chlorhydrate de L-histidine monohydraté,
L-valine,
L-méthionine,
Polysorbate 80 (E 433),
Acide phosphorique concentré (pour l'ajustement du pH),
Hydroxyde de sodium (pour l'ajustement du pH),
Eau pour préparations injectables.

6.2 Incompatibilités

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

6.3 Durée de conservation

30 mois.

6.4 Précautions particulières de conservation

A conserver au réfrigérateur (entre 2°C et 8°C). Ne pas congeler. Une fois sortie du réfrigérateur, la seringue préremplie peut être conservée jusqu'à 2 semaines à une température ne dépassant pas 30°C.

Conserver les seringues préremplies dans l'emballage extérieur à l'abri de la lumière et de l'humidité.

La ou les dates et l'heure ou les heures de sortie de la boîte du réfrigérateur doivent être inscrites sur la boîte. Jeter la seringue si elle a été conservée une durée totale cumulée de 2 semaines en dehors du réfrigérateur. Ne pas utiliser de sources de chaleur externe telles que de l'eau chaude pour réchauffer la seringue préremplie.

6.5 Nature et contenu de l'emballage extérieur

0,9 mL de solution en seringue préremplie (verre de type I) avec aiguille préfixée. La seringue est fermée par un système rigide de protection de l'aiguille (joint en élastomère avec une coque en polypropylène) et un bouchon-piston (caoutchouc butyle avec un revêtement de résine fluorée).

Boîte de 4 seringues préremplies et conditionnement multiple contenant 12 (3 boîtes de 4) seringues préremplies.

Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

6.6 Précautions particulières d'élimination et manipulation

Tuyory est présenté en seringue préremplie à usage unique avec un dispositif de écurité de l'aiguille. Après avoir retiré la seringue préremplie du réfrigérateur, la seringue préremplie doit être amenée à température ambiante (18°C à 28°C) en attendant entre 25 à 30 minutes avant de procéder à l'injection de Tuyory. La seringue ne doit pas être secouée. Après avoir enlevé le capuchon, l'injection doit être débutée dans les 5 minutes, afin d'éviter que le médicament ne se dessèche et ne bloque l'aiguille. Si la seringue préremplie n'est pas utilisée dans les 5 minutes suivant le retrait du capuchon, vous devez la jeter dans un conteneur pour objets pointus et tranchants et utiliser une nouvelle seringue préremplie.
Si après l'insertion de l'aiguille, vous ne pouvez pas abaisser le piston, vous devez jeter la seringue préremplie dans un conteneur pour objets pointus et tranchants et utiliser une nouvelle seringue préremplie.

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

Des instructions complètes pour l'administration de Tuyory en seringue préremplie sont fournies dans la notice.

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

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

Gedeon Richter Plc.
Gyömrői út 19-21.
1103 Budapest Hongrie

8. NUMÉROS D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

EU/1/26/2022/007
EU/1/26/2022/008

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

Date de première autorisation : {JJ mois AAAA}

10. DATE DE RÉVISION DU TEXTE

<{JJ mois AAAA}>

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

▼Ce médicament fait l'objet d'une surveillance supplémentaire. Cela permettra d'identifier rapidement toute nouvelle information relative à la sécurité. Les professionnels de santé sont invités à signaler tout effet indésirable suspecté. Voir la rubrique 4.8 pour savoir comment signaler les effets indésirables.

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

Tuyory 162 mg, solution injectable en stylo prérempli.

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

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

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

Excipients à effet notoire
Chaque stylo prérempli de 162 mg/0,9 mL contient 0,27 mg (0,3 mg/mL) de polysorbate 80.

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Solution injectable (pour injection) en stylo prérempli.

Solution incolore à jaune pâle avec un pH entre 5,8 et 6,2 et une osmolalité de 240 à 360 mOsm/kg.

4. INFORMATIONS CLINIQUES

4.1 Indications thérapeutiques

Polyarthrite rhumatoïde (PR)
Tuyory, en association avec le méthotrexate (MTX), est indiqué pour :

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

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

Arthrite juvénile idiopathique systémique (AJIs)
Tuyory est indiqué pour le traitement de l'AJIs active chez les patients âgés de 12 ans et plus, qui ont présenté une réponse inadéquate à un précédent traitement par des anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS) et corticoïdes systémiques.
Tuyory peut être utilisé en monothérapie (en cas d'intolérance au MTX ou lorsque le traitement par MTX est inadapté) ou en association au MTX.

Arthrite juvénile idiopathique polyarticulaire (AJIp)
Tuyory en association au MTX est indiqué pour le traitement de l'AJIp (facteur rhumatoïde positif ou négatif et oligoarthrite étendue) chez les patients âgés de 12 ans et plus, qui ont présenté une réponse inadéquate à un précédent traitement par MTX.
Tuyory peut être utilisé en monothérapie en cas d'intolérance au MTX, ou lorsque la poursuite du traitement par MTX est inadaptée.

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

4.2 Posologie et mode d'administration

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Patients atteints de PR et d'ACG
Adaptations posologiques en cas d'anomalies des paramètres biologiques (voir rubrique 4.4)

- Anomalies des enzymes hépatiques

Valeur des ALAT/ASAT	**Conduite à tenir**
> 1 à 3 × la limite supérieure de la normale (LSN)	Modifier la dose du DMARD (PR) ou des immunomodulateurs associés (ACG), si approprié. En cas d'augmentations persistantes dans cet intervalle, réduire la fréquence d'injection du tocilizumab à une injection toutes les 2 semaines ou interrompre le traitement jusqu'à la normalisation de l'alanine aminotransférase (ALAT) ou de l'aspartate aminotransférase (ASAT). Réinstaurer le traitement à la posologie d'une injection par semaine ou toutes les deux semaines, en fonction de l'état clinique.
> 3 à 5 × LSN	Interrompre le traitement jusqu'à ce que les transaminases soient inférieures à 3 × LSN puis suivre les recommandations décrites ci-dessus pour les valeurs > 1 à 3 × LSN. En cas d'augmentations persistantes > 3 × LSN (confirmées par des dosages répétés, voir rubrique 4.4), arrêter le traitement.
> 5 × LSN	Arrêter le traitement.

- Diminution du nombre de neutrophiles

Chez les patients qui n'ont pas déjà été traités par tocilizumab, l'instauration du traitement n'est pas recommandée chez les patients présentant un nombre de neutrophiles inférieur à 2 000 × 10^6/L.

Nombre de neutrophiles (cellules × 10^6/L)	**Conduite à tenir**
> 1 000	Maintenir la dose recommandée.
500 < neutrophiles < 1 000	Interrompre le traitement par tocilizumab. Lorsque les neutrophiles sont supérieurs à 1 000 × 10^6/L, réinstaurer le traitement à la posologie d'une injection toutes les 2 semaines et l'augmenter à une injection par semaine, si l'état clinique le permet.
< 500	Arrêter le traitement.

- Diminution du nombre de plaquettes

Numération plaquettaire (cellules/µL)	**Conduite à tenir**

50 000 < plaquettes < 100 000	Interrompre le traitement par tocilizumab. Lorsque les plaquettes sont supérieures à 100 000/µL, réinstaurer le traitement à la posologie d'une injection toutes les 2 semaines et l'augmenter à une injection par semaine, si l'état clinique le permet.
< 50 000	Arrêter le traitement.

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

Populations particulières
Personnes âgées
Aucun ajustement posologique n'est nécessaire chez les patients âgés de plus de 65 ans.

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Patients atteints d'AJIs et d'AJIp
Adaptations posologiques en cas d'anomalies des paramètres biologiques

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

- Anomalies des enzymes hépatiques

Valeur des ALAT/ASAT	**Conduite à tenir**
> 1 à 3 × LSN	Modifier la dose du MTX associé, si approprié. En cas d'augmentations persistantes dans cet intervalle, interrompre le tocilizumab jusqu'à la normalisation des ALAT/ASAT.
> 3 à 5 × LSN	Modifier la dose du MTX associé, si approprié. Interrompre le traitement par tocilizumab jusqu'à ce que les transaminases soient inférieures à 3 × LSN puis suivre les recommandations décrites ci-dessus pour les valeurs > 1 à 3 × LSN.
> 5 × LSN	Arrêter le traitement par tocilizumab. Dans l'AJIs ou l'AJIp, la décision d'interrompre le traitement 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 < neutrophiles < 1 000	Interrompre le traitement par tocilizumab. Lorsque les neutrophiles sont supérieurs à 1 000 × 10^6/L, réinstaurer le traitement.
< 500	Arrêter le traitement par tocilizumab. Dans l'AJIs ou l'AJIp, la décision d'interrompre le traitement par tocilizumab en raison d'une anomalie des paramètres biologiques doit être basée sur l'évaluation médicale au cas par cas pour chaque patient.

- Diminution du nombre de plaquettes

Numération plaquettaire (cellules/µL)	**Conduite à tenir**
50 000 < plaquettes < 100 000	Modifier la dose du MTX associé, si approprié. Interrompre le traitement par tocilizumab. Lorsque les plaquettes sont supérieures à 100 000/µL, réinstaurer le traitement.

< 50 000	Arrêter le traitement par tocilizumab. Dans l'AJIs ou l'AJIp, la décision d'interrompre le traitement par tocilizumab en raison d'une anomalie des paramètres biologiques doit être basée sur l'évaluation médicale au cas par cas pour chaque patient.

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

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

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

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

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

Mode d'administration
Ce médicament est utilisé par voie sous-cutanée.

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

Le stylo prérempli ne doit pas être agité.

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

4.3 Contre-indications

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

Infections actives sévères (voir rubrique 4.4).

4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

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

Dans l'AJIs, la forme pour administration sous-cutanée de Tuyory ne doit pas être administrée aux enfants atteints d'AJIs pesant moins de 10 kg.

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

Toutes indications
Infections
Des infections graves et parfois d'issue fatale ont été rapportées chez des patients recevant des immunosuppresseurs dont le tocilizumab (voir rubrique 4.8). Le traitement ne doit pas être instauré chez des patients atteints d'infections actives (voir rubrique 4.3). Si un patient développe une infection grave, l'administration de tocilizumab doit être interrompue jusqu'à ce que celle-ci soit contrôlée (voir rubrique 4.8). Les professionnels de santé doivent prendre toutes les précautions nécessaires avant d'utiliser ce médicament chez des patients présentant des antécédents d'infections chroniques ou récidivantes ou des pathologies sous-jacentes (par exemple, diverticulite, diabète et pneumopathie interstitielle) prédisposant aux infections.

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

Tuberculose
Comme cela est recommandé pour les autres traitements biologiques, un dépistage de la tuberculose (TB) doit être effectué chez tous les patients avant de commencer un traitement par tocilizumab. Les patients présentant une TB latente doivent être traités par antituberculeux avant l'instauration du traitement. Il est rappelé aux prescripteurs que les tests dermiques à la tuberculine et les tests sanguins de détection d'interféron gamma peuvent donner des faux-négatifs, en particulier chez les patients sévèrement malades ou immunodéprimés.

Les patients et les parents/tuteurs des patients atteints d'AJIs ou d'AJIp devront être informés de la nécessité de consulter un médecin si des signes ou des symptômes évoquant une tuberculose (par exemple toux persistante, amaigrissement/perte de poids, fébricule) apparaissent pendant ou après le traitement par ce médicament.

Réactivation virale
Des réactivations virales (par exemple virus de l'hépatite B) ont été rapportées sous biothérapies prescrites dans le cadre d'une PR. Dans les essais cliniques avec 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 rapportées peu fréquemment chez les patients traités par tocilizumab (voir rubrique 4.8). Ce médicament doit être utilisé avec précaution chez les patients présentant des antécédents d'ulcération intestinale ou de diverticulite. Les patients manifestant des symptômes pouvant suggérer une diverticulite compliquée, par exemple une douleur abdominale, une hémorragie et/ou un trouble inexpliqué du transit intestinal avec fièvre doivent rapidement faire l'objet d'une évaluation afin d'identifier précocement une diverticulite, qui peut être associée à une perforation gastro-intestinale.

Réactions d'hypersensibilité
Des réactions graves d'hypersensibilité, y compris des réactions anaphylactiques, ont été rapportées en association avec le tocilizumab (voir rubrique 4.8). De telles réactions peuvent être plus sévères, voire potentiellement d'évolution fatale chez les patients qui ont présenté des réactions d'hypersensibilité lors de précédents traitements par tocilizumab, même lorsque ceux-ci ont reçu une prémédication par corticoïdes et antihistaminiques. Si une réaction anaphylactique ou toute autre réaction grave d'hypersensibilité apparaît, l'administration de tocilizumab doit être immédiatement arrêtée, un traitement adapté instauré, et le traitement doit être définitivement arrêté.

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

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

Des cas graves de lésions hépatiques d'origine médicamenteuse, y compris des cas d'insuffisance hépatique aiguë, d'hépatite et d'ictère, ont été observés avec 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. 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 du traitement doit être effectuée avec précaution chez les patients présentant des augmentations des ALAT ou ASAT > 1,5 × LSN. Chez les patients présentant une augmentation des ALAT ou ASAT > 5 × LSN, le traitement n'est pas recommandé.

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

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

Chez les patients qui n'ont pas déjà été traités par tocilizumab, l'instauration du traitement n'est pas recommandée chez les patients présentant un nombre de neutrophiles inférieur à 2 000 × 10^6/L. L'instauration du traitement doit être envisagée avec précaution chez les patients présentant des diminutions du nombre de plaquettes (< 100 000/µL). La poursuite du traitement n'est pas recommandée chez les patients présentant un nombre de neutrophiles < 500 × 10^6/L ou un nombre de plaquettes < 50 000/µL.

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

Chez les patients atteints de PR et d'ACG, les neutrophiles et les plaquettes doivent être contrôlés 4 à

8 semaines après le début du traitement, et par la suite conformément aux pratiques cliniques habituelles. Pour connaître les adaptations posologiques recommandées en fonction du nombre de neutrophiles et de plaquettes, voir rubrique 4.2.

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

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

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

Affections neurologiques
Les médecins doivent rester vigilants vis-à-vis des symptômes de maladie démyélinisante du système nerveux central (SNC). Le risque de démyélinisation du SNC avec 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'une affection maligne. Les données cliniques sont insuffisantes pour évaluer l'incidence potentielle des affections malignes après une exposition au tocilizumab. Des évaluations de tolérance à long terme sont en cours.

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

Risque cardio-vasculaire
Les patients atteints de PR présentent un risque augmenté de troubles cardiovasculaires et les facteurs de risque (par exemple hypertension, hyperlipidémie) doivent être pris en charge dans le cadre des soins standard habituels.

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

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

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

Polysorbates
Ce médicament contient 0,27 mg de polysorbate 80 dans chaque stylo prérempli de 162 mg/0,9 mL, ce qui équivaut à 0,3 mg/mL. Les polysorbates peuvent provoquer des réactions allergiques. Les allergies connues des patients doivent être prises en compte.

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

Les essais d'interaction n'ont été réalisés que chez l'adulte.

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

Les analyses pharmacocinétiques de population n'ont mis en évidence aucun effet du MTX, ni des AINS, ni des corticoïdes sur la clairance du tocilizumab chez les patients atteints de PR. Chez les patients atteints d'ACG, aucun effet de la dose cumulée de corticoïdes n'a été observé sur l'exposition au tocilizumab.

L'expression des isoenzymes hépatiques du 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 essais *in vitro* menés sur des cultures d'hépatocytes humains ont mis en évidence que l'IL-6 entraînait une réduction de l'expression des isoenzymes CYP1A2, CYP2C9, CYP2C19 et CYP3A4. Le tocilizumab normalise l'expression de ces isoenzymes.

Dans un essai conduit 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 sujets sains.

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

4.6 Fertilité, grossesse et allaitement

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

Grossesse
Il n'existe pas de données suffisamment pertinentes concernant l'utilisation du tocilizumab chez la femme enceinte. Un essai effectué chez l'animal a mis en évidence une augmentation du risque d'avortement

spontané/de mortalité embryonnaire et fœtale à des doses élevées (voir rubrique 5.3.). Le risque potentiel en clinique n'est pas connu.

Tuyory 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 doit être prise soit d'interrompre l'allaitement soit d'interrompre/de s'abstenir du traitement avec Tuyory en prenant en compte le bénéfice de l'allaitement pour l'enfant au regard du bénéfice du traitement pour la femme.

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

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

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

4.8 Effets indésirables

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

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

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

Tableau des effets indésirables
Les effets indésirables rapportés dans les essais cliniques et/ou depuis la commercialisation du tocilizumab sur la base de déclarations spontanées, de cas issus de la littérature et de cas issus d'essais non-interventionnels sont listés dans le Tableau 1 et présentés par système-organe-classe (SOC) MedDRA. Les catégories de fréquence correspondantes sont basées sur la convention suivante : très fréquent (≥ 1/10), fréquent (≥ 1/100 à < 1/10), peu fréquent (≥ 1/1 000 à < 1/100), rare (≥ 1/10 000 à < 1/1 000), très rare (< 1/10 000), et fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles). Au sein de chaque groupe de fréquence, les effets indésirables sont présentés par ordre décroissant de gravité.

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

SOC MedDRA	**Fréquence des termes préférentiels**				
	Très fréquent	**Fréquent**	**Peu fréquent**	**Rare**	**Très rare**
Infections et infestations	Infections des voies respiratoires supérieures	Cellulite, pneumonie, herpès labial, zona	Diverticulite		
Affections hématologiques et du système lymphatique		Leucopénie, neutropénie, hypofibrino-génémie			

Affections du système immunitaire				Réaction anaphylactique (fatale)[1,2,3]	
Affections endocriniennes			Hypothyroïdie		
Troubles du métabolisme et de la nutrition	Hypercholestérolémie*		Hypertriglycéridémie		
Affections du système nerveux		Céphalées, sensations vertigineuses			
Affections oculaires		Conjonctivite			
Affections vasculaires		Hypertension			
Troubles respiratoires, thoraciques et médiastinales		Toux, dyspnée			
Affections gastro-intestinales		Douleur abdominale, ulcération buccale, gastrite	Stomatite, ulcère gastrique		
Affections hépatobiliaires				Lésion hépatique d'origine médicamenteuse, hépatite, ictère	Insuffisance hépatique
Affections de la peau et du tissu sous-cutané		Rash, prurit, urticaire		Syndrome de Stevens-Johnson[3]	
Affections du rein et des voies urinaires			Néphrolithiase		
Troubles généraux et anomalies au site d'administration	Réaction au site d'injection	Œdème périphérique, réactions d'hypersensibilité			
Investigations		Transaminases hépatiques augmentées, poids augmenté, bilirubine totale augmentée*			

* Ceci inclut des augmentations observées lors d'analyses de laboratoire réalisées en routine (se reporter au texte ci-dessous).
[1] Voir rubrique 4.3
[2] Voir rubrique 4.4
[3] Cet effet indésirable n'a pas été observé dans les essais cliniques contrôlés mais a été identifié dans le cadre de la surveillance après commercialisation. La catégorie de fréquence a été estimée comme la limite supérieure de l'intervalle de confiance à 95 % calculé sur la base du nombre total de patients exposés au tocilizumab au cours des essais cliniques.

Description de certains effets indésirables (voie sous-cutanée)

Patients atteints de PR

La sécurité du tocilizumab sous-cutané dans la PR a été étudiée au cours d'un essai multicentrique, contrôlé, en double aveugle, l'essai SC-I. L'essai SC-I était un essai de non-infériorité comparant l'efficacité et la sécurité de 162 mg de tocilizumab administré une fois par semaine *versus* tocilizumab 8 mg/kg toutes les 4 semaines par voie intraveineuse chez 1 262 patients atteints de PR. Tous les patients recevaient un ou plusieurs traitements de fond conventionnels non biologiques (DMARDs).

Le profil de sécurité et l'immunogénicité observés pour le tocilizumab administré par voie sous-cutanée ont été cohérents avec le profil de sécurité connu du tocilizumab intraveineux et aucun nouvel effet indésirable ou inattendu n'a été observé (voir Tableau 1). Une fréquence plus élevée de réactions au site d'injection a été observée avec le tocilizumab sous-cutané *versus* le placebo sous-cutané (groupe intraveineux).

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Anomalies des paramètres biologiques

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

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

Patients atteints d'AJIp
Le profil de tolérance du tocilizumab par voie sous-cutanée a également été étudié chez 52 patients pédiatriques atteints d'AJIp. L'exposition totale au tocilizumab dans la population AJIp était de184,4 patients-années pour la voie intraveineuse et de 50,4 patients-années pour la voie sous-cutanée. De manière générale, le profil de tolérance observé chez les patients atteints d'AJIp était similaire au profil de tolérance connu du tocilizumab, à l'exception des réactions au site d'injection (voir Tableau 1). Des réactions au site d'injection ont été rapportés à une fréquence plus élevée chez les patients atteints d'AJIp traités par voie sous-cutanée que chez les patients adultes atteints de PR.

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

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

Anomalies des paramètres biologiques
Au cours de la surveillance biologique de routine dans l'ensemble de la population exposée au tocilizumab, une diminution du nombre de neutrophiles en-dessous de 1 000 × 10^6/L est survenue chez 15,4 % des patients traités par tocilizumab par voie sous-cutanée. Une élévation des ALAT ou ASAT ≥ 3 × LSN est survenue respectivement chez 9,6 % et 3,8 % des patients traités par tocilizumab par voie sous-cutanée. Aucun patient traité par tocilizumab par voie sous-cutanée n'a présenté une diminution du nombre de plaquettes ≤ 50 000/µL.

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

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

Infections
Le taux d'infections/infections sévères était équilibré entre le groupe traité par tocilizumab une fois

par semaine (200,2/9,7 évènements pour 100 patients-années) *versus* les groupes traités par placebo en association à un traitement dégressif de 26 semaines de prednisone (156,0/4,2 évènements pour 100 patients-années) et placebo en association à un traitement dégressif de 52 semaines de prednisone (210,2/12,5 évènements pour 100 patients-années).

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

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

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

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

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

Description de certains effets indésirables (voie intraveineuse)
Patients atteints de PR
La tolérance du tocilizumab a été évaluée au cours de 5 essais de phase III, en double aveugle, contrôlés, et de leurs phases d'extension (voir rubrique 5.1).

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

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

3 296 pendant au moins un an, 2 806 ont reçu un traitement pendant au moins 2 ans et 1 222 pendant 3 ans.

Infections
Au cours des 6 mois des essais contrôlés, le taux global d'infections rapportées avec tocilizumab 8 mg/kg plus DMARD a été de 127 évènements pour 100 patients-années, par rapport à 112 évènements pour 100 patients-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 évènements pour 100 patients-années.

Au cours des 6 mois des essais cliniques contrôlés, le taux d'infections graves avec tocilizumab 8 mg/kg plus DMARD a été de 5,3 évènements pour 100 patients-années par rapport à 3,9 évènements pour 100 patients-années dans le groupe placebo plus DMARD. Dans l'essai en monothérapie, le taux d'infections graves a été de 3,6 évènements pour 100 patients-années dans le groupe tocilizumab et de 1,5 évènement pour 100 patients-années dans le groupe MTX.

Dans la population exposée à long terme, le taux global d'infections graves (bactériennes, virales et fongiques) a été de 4,7 évènements pour 100 patients-années. Les infections graves rapportées, dont certaines d'issue fatale, ont été les suivantes : tuberculose active pouvant se présenter sous forme pulmonaire ou extra-pulmonaire, infections pulmonaires invasives, dont candidose, aspergillose, coccidioïdomycose et pneumocystose (*pneumocystis jirovecii*), pneumonie, cellulite, zona, gastro-entérite, diverticulite, septicémie et arthrite bactérienne. Des cas d'infections opportunistes ont également été rapportés.

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

Perforation gastro-intestinale
Pendant les 6 mois des essais cliniques contrôlés, le taux global de perforation gastro-intestinale a été de 0,26 évènement pour 100 patients-années sous tocilizumab. Dans la population exposée à long terme, le taux global de perforation gastrointestinale a été de 0,28 évènement pour 100 patients-années. Les cas de perforation gastro-intestinale sous traitement ont été principalement rapportés comme complications de diverticulite, notamment péritonite purulente généralisée, perforation gastro-intestinale basse, fistule et abcès.

Réactions liées à la perfusion
Au cours des 6 mois des essais cliniques contrôlés, des évènements indésirables associés à la perfusion (évènements survenus pendant ou dans les 24 heures suivant la perfusion) ont été rapportés chez 6,9 % des patients du groupe tocilizumab 8 mg/kg plus DMARD et 5,1 % des patients dans le groupe placebo plus DMARD. Les évènements rapportés au cours de la perfusion ont été principalement des épisodes d'hypertension ; les évènements rapportés au cours des 24 heures suivant la fin d'une perfusion ont été des céphalées et des réactions cutanées (rash, urticaire). Ces évènements 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 au tocilizumab et nécessitant l'interruption du traitement ont été rapportées chez un total de 56 patients sur 4 009 (soit 1,4 %) traités au cours des essais cliniques contrôlés et en ouvert. Ces réactions ont été généralement observées entre la deuxième et la cinquième perfusion de tocilizumab (voir rubrique 4.4). Une réaction anaphylactique d'évolution fatale a été rapportée lors d'un traitement par tocilizumab par voie intraveineuse, après sa mise sur le marché (voir rubrique 4.4).

Neutrophiles
Au cours des 6 mois des essais cliniques contrôlés, une diminution du nombre de neutrophiles

inférieure à 1 000 × 10^6/L a été observée chez 3,4 % des patients traités par tocilizumab 8 mg/kg plus DMARD par rapport à moins de 0,1 % des patients ayant reçu le placebo plus DMARD. Approximativement la moitié des patients ayant présenté un nombre de neutrophiles < 1 000 × 10^6/L ont développé cet effet indésirable dans les 8 semaines ayant suivi le début du traitement. Des diminutions inférieures à 500 × 10^6/L ont été rapportées chez 0,3 % des patients recevant tocilizumab 8 mg/kg plus DMARD. Des infections ont été rapportées chez des patients présentant une neutropénie.

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

Plaquettes
Au cours des 6 mois des essais cliniques contrôlés, une diminution de la numération plaquettaire inférieure à 100 000/µL a été mise en évidence chez 1,7 % des patients recevant tocilizumab 8 mg/kg plus DMARD par rapport à moins de 1 % des patients sous placebo plus DMARD. Ces diminutions sont survenues sans évènement hémorragique associé.

Pendant la phase contrôlée en double-aveugle et la période d'exposition à long terme, le mode et l'incidence des diminutions du nombre de plaquettes sont restés similaires à ce qui a été observé pendant les 6 mois des essais cliniques contrôlés.

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

Augmentation des transaminases hépatiques
Au cours des 6 mois des essais cliniques contrôlés, des augmentations transitoires des ALAT et ASAT > 3 × LSN ont été observées chez 2,1 % des patients traités par tocilizumab 8 mg/kg par rapport à 4,9 % des patients sous MTX et chez 6,5 % des patients ayant reçu tocilizumab 8 mg/kg plus DMARD, par rapport à 1,5 % des patients sous placebo plus DMARD.

L'adjonction de médicaments potentiellement hépatotoxiques (par exemple, MTX) au tocilizumab en monothérapie a majoré la fréquence de ces augmentations. Des élévations des ALAT et ASAT > 5 × LSN ont été constatées chez 0,7 % des patients recevant du tocilizumab en monothérapie et chez 1,4 % des patients traités par tocilizumab plus DMARD. La majorité de ces patients ont interrompu définitivement le traitement par tocilizumab. Pendant la phase contrôlée en double aveugle, les tests réalisés en routine ont objectivé une incidence de 6,2 % de bilirubine non-conjuguée, au-delà de la limite supérieure de la normale, chez les patients traités par tocilizumab 8 mg/kg plus DMARD. 5,8 % des patients ont présenté une augmentation de la bilirubine non-conjuguée > 1 à 2 × LSN et 0,4 % des patients une augmentation > 2 × LSN.

Pendant la phase contrôlée en double-aveugle et la période d'exposition à long terme, le mode et l'incidence de l'élévation des ALAT/ASAT sont restés similaires à ce qui a été observé pendant les 6 mois des essais cliniques contrôlés.

Paramètres lipidiques
Au cours de la phase contrôlée de 6 mois des essais cliniques, des élévations des paramètres lipidiques, tels que cholestérol total, triglycérides, LDL-cholestérol et/ou HDL-cholestérol, ont été rapportées fréquemment. Lors d'analyses de laboratoire réalisées en routine, environ 24 % des patients recevant du tocilizumab dans les essais cliniques ont présenté des élévations prolongées du cholestérol total ≥ 6,2 mmol/L, et 15 % ont présenté une élévation prolongée du LDL-cholestérol ≥ 4,1 mmol/L. Les augmentations des paramètres lipidiques ont répondu à un traitement par hypolipémiant.

Pendant la phase contrôlée en double-aveugle et la période d'exposition à long terme, le mode et l'incidence de l'élévation des paramètres lipidiques sont restés similaires à ce qui a été observé pendant les 6 mois des essais cliniques contrôlés.

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

Immunogénicité
Des anticorps anti-tocilizumab peuvent se développer pendant le traitement par tocilizumab. Une corrélation entre le développement d'anticorps et la réponse clinique ou les évènements 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 sur le surdosage de tocilizumab sont limitées. Un cas de surdosage accidentel a été rapporté, au cours duquel un patient atteint de myélome multiple a reçu une dose unique de 40 mg/kg administrée par voie intraveineuse. Aucun effet indésirable n'a été observé.

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

5. PROPRIÉTÉS PHARMACOLOGIQUES

5.1 Propriétés pharmacodynamiques

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Dans l'essai SC-I, à l'inclusion les patients avaient un score d'activité de la maladie (DAS28) moyen de 6,6 et 6,7 respectivement dans les groupes sous-cutané et intraveineux. A la semaine 24, une

diminution significative du score DAS28 par rapport à l'inclusion (amélioration moyenne) de 3,5 a été observée dans les deux groupes de traitement et une proportion comparable de patients a atteint une rémission clinique DAS28 (DAS28 < 2,6) dans les groupes sous-cutané (38,4 %) et intraveineux (36,9 %).

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

Dans l'essai SC-II, l'inhibition de la progression des dommages structuraux articulaires a été évaluée par radiographie et exprimée par la variation par rapport à l'inclusion du score total moyen de Sharp modifié par van der Heijde (mTSS). L'inhibition de la progression des dommages structuraux a été mise en évidence à la semaine 24 par un taux de progression radiographique significativement moindre chez les patients traités par tocilizumab sous-cutané versus placebo (mTSS moyen de 0,62 versus 1,23, p = 0,0149 (van Elteren)). Ces résultats sont cohérents avec ceux observés chez les patients traités par tocilizumab intraveineux.

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

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

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

Voie sous-cutanée
Patients atteints d'AJIs
Efficacité clinique

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

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

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

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

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

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

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

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

Deux cent cinquante et un (251) patients atteints d'ACG nouvellement diagnostiquée ou en rechute ont été inclus et randomisés dans l'un des 4 bras de traitements. L'essai a consisté en une période de

52 semaines en double aveugle (Partie 1) suivie d'une phase d'extension en ouvert de 104 semaines (Partie 2). L'objectif de la Partie 2 était de décrire la sécurité à long terme et le maintien de l'efficacité après 52 semaines de traitement par tocilizumab, d'explorer le taux de rechute et la nécessité d'un recours à un traitement au-delà de 52 semaines, ainsi que d'évaluer l'effet potentiel d'épargne cortisonique à long terme du médicament.

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

Tous les patients ont reçu un traitement de fond par corticoïde (prednisone). Chacun des groupes traités par tocilizumab et l'un des groupes traités par placebo ont suivi un traitement dégressif prédéterminé de 26 semaines de prednisone, tandis que le second groupe traité par placebo a suivi un traitement dégressif prédéterminé de 52 semaines de prednisone, conçu pour être plus conforme avec la pratique standard.

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

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

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

SC = sous-cutanée

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

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

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

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

Critères secondaires

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

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

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

	Placebo + traitement dégressif de 26 semaines de prednisone **n = 50**	**Placebo + traitement dégressif de 52 semaines de prednisone** **n = 51**	**Tocilizumab 162 mg SC 1 fois/semaines + traitement dégressif de 26 semaines de prednisone** **n = 100**	**Tocilizumab 162 mg SC toutes les 2 semaines + traitement dégressif de 26 semaines de prednisone** **n = 49**
Critère de jugement principal				
Rémission prolongée**** (groupes Tocilizumab *vs.* Placebo+26)				
Répondeurs à la semaine 52, n (%)	7 (14 %)	9 (17,6 %)	56 (56 %)	26 (53,1 %)
Différence non corrigée en proportions (IC à 99,5%)	N/A	N/A	42 %* (18,00 – 66,00)	39,06 %* (12,46 – 65,66)
Principal critère secondaire				
Rémission prolongée (groupes Tocilizumab *vs.* Placebo+52)				
Répondeurs à la semaine 52, n (%)	7 (14%)	9 (17,6 %)	56 (56 %)	26 (53,1 %)
Différence non corrigée en proportions (IC à 99,5%)	N/A	N/A	38,35%* (17,89 – 58,81)	35,41%** (10,41 – 60,41)
Autres critères secondaires				
Délai avant la première poussée d'ACG[1] (groupes Tocilizumab *vs.* Placebo+26) HR (IC à 99%)	N/A	N/A	0,23* (0,11 – 0,46)	0,28** (0,12 – 0,66)
Délai avant la première poussée d'ACG[1] (groupes Tocilizumab *vs.* Placebo+52) HR (IC à 99%)	N/A	N/A	0,39** (0,18 – 0,82)	0,48 (0,20 - 1,16)
Délai avant la première poussée d'ACG[1] (Patients en rechute ; groupes Tocilizumab *vs.* Placebo+26) HR (IC à 99%)	N/A	N/A	0,23*** (0,09 – 0,61)	0,42 (0,14 – 1,28)

Délai avant la première poussée d'ACG[1] (Patients en rechute ; groupes Tocilizumab *vs.* Placebo+52) HR (IC à 99%)	N/A	N/A	0,36 (0,13 – 1,00)	0,67 (0,21 – 2,10)
Délai avant la première poussée d'ACG[1] (Patients nouvellement diagnostiqués ; groupes Tocilizumab *vs.* Placebo + 26) HR (IC à 99%)	N/A	N/A	0,25*** (0,09 – 0,70)	0,20*** (0,05 – 0,76)
Délai avant la première poussée d'ACG[1] (Patients nouvellement diagnostiqués ; groupes Tocilizumab *vs.* Placebo + 52) HR (IC à 99%) HR (IC à 99%)	N/A	N/A	0,44 (0,14 – 1,32)	0,35 (0,09 – 1,42)
Dose cumulée de corticoïdes (mg) *Médiane à la semaine 52 (groupes Tocilizumab vs. Placebo+26[2])* *Médiane à la semaine 52 (groupes Tocilizumab vs. Placebo+52[2])*	3296,00 N/A	N/A 3 817,50	1 862,00* 1 862,00*	1 862,00* 1 862,00*
Critères exploratoires				
Taux annuel de rechute, Semaine 52[§]				
Moyenne (ET)	1,74 (2,18)	1,30 (1,84)	0,41 (0,78)	0,67 (1,10)

* p < 0,0001

** p < 0,005 (seuil de significativité pour les tests de supériorité principaux et secondaires principaux)

*** Valeur descriptive de p < 0,005

**** Poussée : réapparition des signes ou des symptômes de l'ACG et/ou VS ≥ 30 mm/h - Augmentation de la dose de prednisone requise

Rémission : absence de poussée et normalisation de la CRP

Rémission prolongée : rémission de la semaine 12 à la semaine 52 - Les patients doivent respecter la réduction progressive des doses de prednisone prévue par le protocole

[1] analyse du délai (en jours) entre la rémission clinique et la première poussée de la maladie

[2] les valeurs de p sont déterminées en utilisant une analyse Van Elteren pour les données non paramétriques

[§] les analyses statistiques n'ont pas été réalisées

N/A = Non applicable

HR = Hazard Ratio

IC = Intervalle de Confiance

SC = sous-cutanée

Résultats relatifs à la qualité de vie

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

L'Evaluation Globale de l'activité de la maladie par le patient a été évaluée sur une Echelle Visuelle Analogique (EVA) de 0 à 100 mm. La variation moyenne sur l'EVA à la semaine 52 par rapport à la

valeur d'inclusion a été moins importante (montrant une meilleure amélioration) dans les groupes traités par tocilizumab une fois par semaine et toutes les deux semaines [respectivement -19,0 et -25,3] par rapport aux deux groupes traités par placebo [placebo plus 26 semaines -3,4 et placebo plus 52 semaines -7,2], bien que seul le groupe traité par tocilizumab toutes les deux semaines en association à un traitement dégressif de 26 semaines de prednisone ait montré une différence statistiquement significative par rapport au placebo [placebo en association à un traitement dégressif de 26 semaines p = 0,0059 et placebo en association à un traitement dégressif de 52 semaines p = 0,0081].

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

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

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

Voie intraveineuse
Patients atteints de PR
Efficacité clinique
L'efficacité du tocilizumab sur le soulagement des signes et des symptômes de la PR a été évaluée au cours de cinq essais multicentriques randomisés en double aveugle. Les essais I à V ont inclus des patients âgés d'au moins 18 ans présentant une PR active diagnostiquée selon les critères du Collège américain de rhumatologie (*American College of Rheumatology*, ACR), et qui présentaient au moins huit articulations douloureuses et six articulations gonflées à l'inclusion.

Dans l'essai I, le tocilizumab a été administré par voie intraveineuse toutes les quatre semaines en monothérapie. Au cours des essais 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'essai 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 chacun des cinq essais a été la proportion de patients atteignant une réponse ACR20 à la semaine 24.

L'essai I a évalué 673 patients n'ayant pas été traités par MTX au cours des six mois précédant la randomisation, et n'ayant pas interrompu un précédent traitement par MTX à la suite d'effets toxiques cliniquement importants ou d'une absence de réponse. La majorité des patients (67 %) étaient naïfs de MTX. Le tocilizumab a été administré toutes les quatre semaines en monothérapie à la posologie de 8 mg/kg. Le groupe de comparaison a reçu le MTX toutes les semaines (augmentation posologique de 7,5 mg à une dose maximale de 20 mg une fois par semaine au cours d'une période de huit semaines).

L'essai II, d'une durée de deux ans, comportant des analyses programmées aux semaines 24, 52, et 104, a évalué 1 196 patients ayant présenté une réponse clinique inadéquate au MTX. Les posologies de 4 ou 8 mg/kg de tocilizumab ou un placebo ont été administrés toutes les quatre semaines en aveugle pendant 52 semaines en association avec une dose stable de MTX (10 mg à 25 mg une fois par semaine). Après la semaine 52, tous les patients pouvaient recevoir en ouvert la posologie de 8 mg/kg de tocilizumab. Parmi les patients qui ont terminé l'essai 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 2ème année. Le critère de jugement principal à la semaine 24 a été la proportion de patients ayant atteint une réponse ACR20. À la semaine 52 et à la semaine 104, les critères de jugement principaux ont été la prévention des lésions articulaires et l'amélioration des capacités fonctionnelles.

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

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

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

Réponse clinique
Dans tous les essais, les patients traités par tocilizumab à la posologie de 8 mg/kg ont présenté des taux de réponse ACR20, 50 et 70 statistiquement significativement supérieurs à ceux rapportés avec le groupe contrôle à 6 mois (Tableau 5). Dans l'essai I, la supériorité du tocilizumab 8 mg/kg a été démontrée par rapport au MTX utilisé comme comparateur actif.

L'effet thérapeutique a été similaire chez les patients indépendamment du facteur rhumatoïde, de l'âge, du sexe, de la race, du nombre de traitements précédents ou de l'état de la maladie. Le délai d'apparition de la réponse a été rapide (dès la 2ème semaine) et l'amplitude de la réponse a continué à augmenter au cours du traitement. Des réponses durables et continues ont été observées pendant plus de 3 ans dans les essais d'extension en ouvert en cours I-V.

Chez les patients traités par tocilizumab 8 mg/kg, des améliorations significatives ont été constatées pour toutes les composantes individuelles de la réponse ACR, notamment : nombre d'articulations douloureuses et gonflées ; évaluation globale par le patient et par le médecin ; scores de handicap fonctionnel ; évaluation de la douleur et CRP, par rapport aux patients recevant le placebo plus MTX ou d'autre DMARD dans tous les essais.

Les patients des à V avaient un score d'activité de la maladie (DAS28) moyen compris entre 6,5 et 6,8 à l'inclusion. Une diminution significative moyenne du score DAS28 par rapport à la valeur à l'inclusion (amélioration moyenne), comprises entre 3,1 et 3,4, a été observée chez les patients traités par tocilizumab, comparé au groupe contrôle (diminutions comprises entre 1,3 et 2,1). La proportion de patients ayant atteint une rémission DAS28 (DAS28 < 2,6) à 24 semaines a été significativement supérieure chez les patients recevant le tocilizumab (28 à 34 %) par rapport aux patients du groupe contrôle (1 à 12 %). Dans l'essai II, 65 % des patients ont atteint une rémission DAS28 < 2,6 à 104 semaines, contre 48 % à 52 semaines, et 33 % à 24 semaines.

Dans une analyse groupée des essais II, III et IV, les proportions de patients ayant atteint une réponse ACR20, 50 ou 70 ont été significativement supérieures (respectivement 59 % contre 50 %, 37 % contre 27 %, et 18 % contre 11 %) dans le groupe du tocilizumab 8 mg/kg plus DMARD par rapport au groupe traité par le tocilizumab 4 mg/kg plus DMARD ($p < 0,03$). De même, la proportion de patients ayant atteint une rémission selon le score DAS28 (DAS28 < 2,6) a été significativement supérieure (respectivement 31 % contre 16 %) chez les patients recevant le tocilizumab 8 mg/kg plus DMARD par rapport aux patients recevant le tocilizumab 4 mg/kg plus DMARD ($p < 0,0001$).

Tableau 5 : Réponses ACR lors des essais contrôlés versus placebo/MTX/DMARD (% de patients)

	Essai I AMBITION		**Essai II LITHE**		**Essai III OPTION**		**Essai IV TOWARD**		**Essai V RADIATE**	
Semaine	**TCZ 8 mg/kg**	**MTX**	**TCZ 8 mg/kg + MTX**	**PBO + MTX**	**TCZ 8 mg/kg + MTX**	**PBO + MTX**	**TCZ 8 mg/kg + DMARD**	**PBO + DMARD**	**TCZ 8 mg/kg + MTX**	**PBO + MTX**
	n = 286	**n = 284**	**n = 398**	**n = 393**	**n = 205**	**n = 204**	**n = 803**	**n = 413**	**n = 170**	**n = 158**

ACR20										
24	70 %***	52 %	56 %***	27 %	59 %***	26 %	61 %***	24 %	50 %***	10 %
52			56 %***	25 %						
ACR50										
24	44 %**	33 %	32 %***	10 %	44 %***	11 %	38 %***	9 %	29 %***	4 %
52			36 %***	10 %						
ACR70										
24	28 %**	15 %	13 %***	2 %	22 %***	2 %	21 %***	3 %	12 %**	1 %
52			20 %***	4 %						

TCZ - Tocilizumab
MTX - Méthotrexate
PBO - Placebo
DMARD - Traitement de fond
** *- p < 0,01, TCZ vs. PBO + MTX/DMARD*
*** *- p < 0,0001, TCZ vs. PBO + MTX/DMARD*

Réponse clinique majeure
Après 2 ans de traitement avec tocilizumab + MTX, 14 % des patients ont atteint une réponse clinique majeure (maintien d'une réponse ACR70 pendant 24 semaines ou plus).

Réponse radiographique
Dans l'essai II, chez les patients ayant présenté une réponse inadéquate au MTX, la réduction de la progression des dommages structuraux articulaires a été évaluée par radiographie et exprimée par le changement du score total de Sharp modifié par Genant et ses composants, le score d'érosion et le score de pincement articulaire. La réduction de la progression des dommages structuraux articulaires a été mise en évidence par un taux de progression radiographique significativement moindre chez les patients traités par tocilizumab comparé au groupe contrôle (Tableau 6).

Durant la phase d'extension en ouvert de l' essai II, l'inhibition de la progression des dommages structuraux articulaires chez les patients traités par tocilizumab + MTX a été maintenue durant la 2ème année de traitement. La variation moyenne du score total de Sharp modifié par Genant entre l'inclusion et la semaine 104 a été significativement plus basse chez les patients randomisés dans le bras tocilizumab 8 mg/kg + MTX (p < 0,0001) que chez les patients randomisés dans le bras placebo + MTX.

Tableau 6 : Changements radiographiques moyens au cours des 52 semaines de l'essai II

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

PBO - Placebo
MTX - Méthotrexate
TCZ - Tocilizumab
* - p ≤ 0,0001, TCZ *vs.* PBO + MTX
** - p < 0,005, TCZ *vs.* PBO + MTX

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

Résultats relatifs à l'état de santé et à la qualité de vie
Les patients traités par tocilizumab ont noté une amélioration de leurs capacités fonctionnelles dans les questionnaires d'auto-évaluation (questionnaire d'évaluation de l'état de santé (HAQ-DI), SF-36 et fatigue mesurée à l'aide des scores d'évaluation fonctionnelle du traitement de maladies chroniques

(FACIT-Fatigue)). Des améliorations statistiquement significatives du HAQ-DI ont été observées chez les patients traités par tocilizumab par rapport aux patients ayant reçu des DMARDs. Au cours de la phase en ouvert de l'essai II, l'amélioration de la capacité fonctionnelle a été maintenue jusqu'à 2 ans. A la semaine 52, la variation moyenne du HAQ-DI a été de -0,58 dans le bras tocilizumab 8 mg/kg + MTX, par rapport à -0,39 dans le bras placebo + MTX. La variation moyenne du HAQ-DI a été maintenue jusqu'à la semaine 104 dans le bras tocilizumab 8 mg/kg + MTX (-0,61).

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

Tocilizumab versus adalimumab en monothérapie
L' essai VI (WA19924), essai de 24 semaines en double aveugle comparant le tocilizumab en monothérapie à l'adalimumab en monothérapie, a évalué 326 patients atteints de PR intolérants au MTX ou pour lesquels la poursuite du traitement par MTX était inappropriée (y compris ceux présentant une réponse inadéquate au MTX). Les patients du groupe tocilizumab ont reçu une perfusion intraveineuse de tocilizumab (8 mg/kg) toutes les 4 semaines et une injection sous-cutanée de placebo toutes les 2 semaines. Les patients du groupe adalimumab ont reçu une injection sous-cutanée d'adalimumab (40 mg) toutes les 2 semaines et une perfusion intraveineuse de placebo toutes les 4 semaines. Une efficacité supérieure statistiquement significative a été observée en faveur du tocilizumab *versus* adalimumab sur le contrôle de l'activité de la maladie de l'inclusion à la semaine 24, d'une part sur le critère de jugement principal, la variation moyenne du score DAS28, et d'autre part sur tous les critères secondaires (Tableau 7).

Tableau 7 : Résultats d'efficacité pour l'essai VI (WA19924)

	ADA + Placebo (IV) n = 162	**TCZ + Placebo (SC) n = 163**	**Valeur de p[(a)]**
Critère de jugement principal – Variation moyenne à la Semaine 24 par rapport à l'inclusion			
DAS28 (moyenne ajustée)	-1,8	-3,3	
Différence sur les moyennes ajustées (IC à 95 %)	-1,5 (-1,8 ; -1,1)		< 0,0001
Critères secondaires – Pourcentage de répondeurs à la Semaine 24[(b)]			
DAS28 < 2,6, n (%)	17 (10,5)	65 (39,9)	< 0,0001
DAS28 ≤ 3,2, n (%)	32 (19,8)	84 (51,5)	< 0,0001
Réponse ACR20, n (%)	80 (49,4)	106 (65,0)	0,0038
Réponse ACR50, n (%)	45 (27,8)	77 (47,2)	0,0002
Réponse ACR70, n (%)	29 (17,9)	53 (32,5)	0,0023

[a] La valeur de p est ajustée sur la région et l'ancienneté de la PR pour tous les critères et sur la valeur à l'inclusion pour toutes les variables continues.
[b] En cas de données manquantes, patients considérés comme non-répondeurs. La procédure de Bonferroni-Holm est utilisée pour les test multiples
IV = intraveineuse
SC = sous-cutanée
TCZ = tocilizumab
ADA = adalimumab

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 du taux des ALAT et ASAT ainsi que des lipides), cependant, l'amplitude et la fréquence des modifications observées étaient plus importantes avec tocilizumab *versus* adalimumab. Quatre (2,5 %) patients dans le groupe tocilizumab et deux (1,2 %) patients dans le groupe adalimumab ont présenté une diminution du nombre de neutrophiles de grade CTC 3 ou 4. Onze (6,8 %) patients dans le groupe tocilizumab et cinq (3,1 %) patients dans le groupe adalimumab ont présenté une augmentation du taux d'ALAT de grade CTC 2 ou plus. L'augmentation moyenne du taux de LDL par rapport à l'inclusion était respectivement de 0,64 mmol/L (25 mg/dL) pour les patients du groupe tocilizumab et de 0,19 mmol/L (7 mg/dL) pour les patients du groupe adalimumab. La tolérance observée dans le groupe tocilizumab était cohérente avec le profil de tolérance connu du tocilizumab et aucun nouvel effet indésirable, ni effet indésirable inattendu, n'a été observé (voir Tableau 1).

5.2 Propriétés pharmacocinétiques

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

Voie intraveineuse

Patients atteints de PR

Les propriétés pharmacocinétiques 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 ± ET) ont été estimés pour une dose de 8 mg/kg de tocilizumab administrée toutes les 4 semaines : à l'état d'équilibre l'aire sous la courbe (ASC) = 38 000 ± 13 000 h × µg/mL, la concentration minimale (C_{min}) = 15,9 ± 13,1 µg/mL et la concentration maximale (C_{max}) = 182 ± 50,4 µg/mL. Les ratios d'accumulation pour l'ASC et la C_{max} ont été faibles, respectivement de 1,32 et 1,09. Le ratio d'accumulation a été supérieur pour la C_{min} (2,49), ce qui était attendu compte tenu de la contribution de la clairance non-linéaire à des concentrations plus faibles. L'état d'équilibre a été atteint après la première administration pour la C_{max}, et après 8 et 20 semaines respectivement pour l'ASC et la C_{min}. L'ASC, la C_{min} et la C_{max} du tocilizumab ont augmenté avec l'augmentation de poids. Pour un poids ≥ 100 kg, la valeur moyenne attendue (± ET) à l'état d'équilibre de l'ASC, la C_{min} et la C_{max} du tocilizumab étaient respectivement de 50 000 ± 16 800 µg × h/mL, 24,4 ± 17,5 µg/mL et 226 ± 50,3 µg/mL ; ce qui est plus élevé que les valeurs moyennes observées dans la population de patients (indépendamment du poids) présentées ci-dessus. La courbe de dose-réponse du tocilizumab s'aplatit à des posologies plus élevées, signifiant des gains d'efficacité plus faibles à chaque augmentation de la concentration, de sorte que des augmentations significatives de l'efficacité clinique n'aient pas été démontrées chez les patients traités avec du tocilizumab à une posologie supérieure à 800 mg. En conséquence, des doses supérieures à 800 mg par perfusion ne sont pas recommandées (voir rubrique 4.2).

Distribution

Chez les patients atteints de PR, le volume central de distribution a été de 3,72 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.

Élimination

Après l'administration intraveineuse, le tocilizumab est éliminé de la circulation de manière biphasique. La clairance totale du tocilizumab a été dépendante de la concentration, et égale à la somme des clairances linéaire et non-linéaire. La valeur de la clairance linéaire a été estimée à 9,5 mL/h dans l'analyse pharmacocinétique de population. La clairance non-linéaire, dépendante de la concentration, joue un rôle majeur à de faibles concentrations de tocilizumab. Lorsque la voie de la clairance non-linéaire est saturée, à des concentrations plus élevées de tocilizumab, la clairance est principalement déterminée par la clairance linéaire.
La demi-vie ($t_{1/2}$) du tocilizumab est dépendante de la concentration. A l'état d'équilibre, après une dose de 8 mg/kg administrée toutes les 4 semaines, la $t_{1/2}$ effective a diminué de 18 à 6 jours au fur et à mesure que les concentrations diminuent entre deux perfusions.

Linéarité
Les paramètres pharmacocinétiques 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.

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

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

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

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

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

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

Il existe des données limitées sur les expositions suite à une administration par voie sous-cutanée de tocilizumab chez les patients atteints d'AJIs âgés de moins de 2 ans et pesant moins de 10 kg.

Les patients atteints d'AJIs doivent avoir un poids minimum de 10 kg afin de recevoir le tocilizumab (voir rubrique 4.2).

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Tableau 10 : Moyenne prévue ± ET des paramètres pharmacocinétiques à l'état d'équilibre après

administration sous-cutanée dans l'ACG

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

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

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

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

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

Absorption
Suivant l'administration sous-cutanée chez les patients atteints d'ACG, la demi-vie d'absorption $t_{1/2}$ était d'environ 4 jours. La biodisponibilité pour la forme sous-cutanée était de 0,8. Les valeurs médianes du t_{max} étaient de 3 jours après l'administration de tocilizumab une fois par semaine et de 4,5 jours après l'administration toutes les deux semaines.

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

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

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

a été calculée à partir des estimations des paramètres de population.

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

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

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

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

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

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

5.3 Données de sécurité préclinique

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

Aucun essai de cancérogénicité n'a été effectué car les anticorps monoclonaux IgGl ne sont pas considérés comme ayant un potentiel cancérogène intrinsèque.

Les données non-cliniques disponibles ont montré un effet de l'IL-6 sur la progression maligne et sur la résistance à l'apoptose de différents types de cancers. Ces données ne suggèrent pas l'existence d'un risque pour l'apparition ou la progression d'un cancer sous traitement par tocilizumab. En outre, aucune lésion proliférative n'a été observée au cours d'un essai de toxicité chronique de 6 mois mené chez le singe cynomolgus ou chez la souris déficiente en IL-6.

Les données non-cliniques disponibles ne suggèrent aucun effet sur la fertilité sous traitement par tocilizumab. Aucun effet sur les organes endocriniens et du système reproducteur n'a été mis en évidence au cours d'un essai de toxicité chronique chez le singe cynomolgus, et les capacités de reproduction n'ont pas été affectées chez des souris déficientes en IL-6. 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 entrainé de toxicité chez la souris juvénile. En particulier, aucune altération n'a été observée en termes de croissance du squelette, de fonction immunitaire et de maturation sexuelle.

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

6. DONNÉES PHARMACEUTIQUES

6.1 Liste des excipients

L-histidine,
Chlorhydrate de L-histidine monohydraté,
L-valine,
L-méthionine,
Polysorbate 80 (E 433),
Acide phosphorique concentré (pour l'ajustement du pH),
Hydroxyde de sodium (pour l'ajustement du pH),
Eau pour préparations injectables.

6.2 Incompatibilités

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

6.3 Durée de conservation

24 mois.

6.4 Précautions particulières de conservation

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

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

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

6.5 Nature et contenu de l'emballage extérieur

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

Boîte de 4 stylos préremplis et conditionnement multiple contenant 12 (3 boîtes de 4) stylos préremplis.

Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

6.6 Précautions particulières d'élimination et manipulation

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

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

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

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

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

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

Gedeon Richter Plc.
Gyömrői út 19-21.
1103 Budapest Hongrie

8. NUMÉROS D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

EU/1/26/2022/009
EU/1/26/2022/010

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

Date de première autorisation : {JJ mois AAAA}

10. DATE DE RÉVISION DU TEXTE

<{JJ mois AAAA}>

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 BIOLOGIQUE ACTIVE ET FABRICANT RESPONSABLE DE LA MISE SUR LE MARCHÉ DES LOTS

Nom et adresse du fabricant de la substance biologique active

Gedeon Richter Plc. (Usines chimiques de Gedeon Richter Plc.)
Richter Gedeon Utca 20
Debrecen, 4031 Hongrie

Nom et adresse du fabricant responsable de la libération des lots

Gedeon Richter Plc. (Usines chimiques de Gedeon Richter Plc.)
Gyömrői Út 19-21
Budapest
1103 Hongrie

B. CONDITIONS OU RESTRICTIONS RELATIVES À LA FOURNITURE ET À L'UTILISATION

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

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

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

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 RELATIVES À L'UTILISATION SÛRE ET EFFICACE DU MÉDICAMENT

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

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.

Lorsque les dates de soumission d'un PSUR coïncident avec l'actualisation d'un PGR, les deux documents peuvent être soumis en même temps.

- **Mesures additionnelles de réduction du risque**

Le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché doit fournir un Matériel d'Information pour le Patient, couvrant les indications thérapeutiques PR, AJIs, AJIp et ACG, à l'ensemble des patients susceptibles d'utiliser Tuyory.

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

- La notice (incluant un mode d'emploi pour la forme sous-cutanée) (par exemple, lien vers le site internet de l'EMA)
- La Carte Patient

- Alerte sur le risque d'infections. Ces infections peuvent devenir graves si elles ne sont pas traitées. En outre, certaines infections antérieures peuvent réapparaître. Les patients doivent demander conseil à leur professionnel de santé s'ils développent une infection de quelque nature que ce soit (même un simple rhume) au moment de leur traitement prévu de Tuyory.
- Alerte sur le fait que les patients utilisant Tuyory sont susceptibles de développer des complications de diverticulite qui peuvent devenir graves si elles ne sont pas traitées. Les patients doivent informer immédiatement leur médecin s'ils présentent des signes et symptômes de douleurs abdominales, ou de coliques associées à un changement du transit intestinal, ou s'ils remarquent la présence de sang dans leurs selles. Le patient doit informer le professionnel de santé s'il souffre ou a souffert d'ulcérations intestinales ou de diverticulite (inflammation de parties du gros intestin).
- Alerte sur le fait que les patients utilisant Tuyory sont susceptibles de développer une lésion hépatique grave. La fonction hépatique des patients doit être contrôlée pendant le traitement par Tuyory afin de détecter toute modification du taux d'enzymes hépatiques, à travers des tests de la fonction hépatique. Les patients doivent informer immédiatement leur médecin s'ils présentent des signes et symptômes de toxicité hépatique, tels que fatigue, confusion, douleur abdominale, une douleur ou un gonflement dans la partie supérieure droite de l'abdomen, et ictère (coloration jaune de la peau et des yeux, et urines de couleur brun foncé).

ANNEXE III

ÉTIQUETAGE ET NOTICE

A. ÉTIQUETAGE

MENTIONS DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTÉRIEUR

EMBALLAGE EXTÉRIEUR DU FLACON

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

Tuyory 20 mg/mL solution à diluer pour perfusion tocilizumab

2. COMPOSITION EN SUBSTANCE ACTIVE

1 flacon contient 80 mg de tocilizumab.
1 flacon contient 200 mg de tocilizumab.
1 flacon contient 400 mg de tocilizumab.

3. LISTE DES EXCIPIENTS

Contient également du saccharose, du polysorbate 80 (E 433), du phosphate disodique dihydraté, du dihydrogénophosphate de sodium dihydraté et de l'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

200 mg/10 mL
1 flacon de 10 mL
4 flacons de 10 mL

400 mg/20 mL
1 flacon de 20 mL
4 flacons de 20 mL

5. MODE ET VOIE 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

A 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

Gedeon Richter Plc.
Gyömrői Út 19-21.
1103 Budapest
Hongrie

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

EU/1/26/2022/001	1 flacon de 4 mL
EU/1/26/2022/002	4 flacons de 4 mL
EU/1/26/2022/003	1 flacon de 10 mL
EU/1/26/2022/004	4 flacons de 10 mL
EU/1/26/2022/005	1 flacon de 20 mL
EU/1/26/2022/006	4 flacons de 20 mL

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 D'ADMINISTRATION

Tuyory 20 mg/mL solution à diluer pour perfusion
tocilizumab

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
200 mg/10 mL
400 mg/20 mL

6. AUTRE

MENTIONS DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTÉRIEUR

EMBALLAGE EXTÉRIEUR DE LA SERINGUE PRÉREMPLIE

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

Tuyory 162 mg solution injectable en seringue préremplie
tocilizumab

2. COMPOSITION EN SUBSTANCE ACTIVE

1 seringue préremplie contient 162 mg de tocilizumab.

3. LISTE DES EXCIPIENTS

Contient également de la L-histidine, du chlorhydrate de L-histidine monohydraté, de la L-valine, de la L-méthionine, du polysorbate 80 (E 433) et de l'eau pour préparations injectables. Voir la notice pour plus d'informations.

4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU

Solution injectable

4 seringues préremplies
162 mg/0,9 mL

5. MODE ET VOIE D'ADMINISTRATION

Voie sous-cutanée.
Lire la notice avant utilisation.

QR code à inclure
Scannez ce code ou consultez le site www.tuyoryinfo.com

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

A usage unique.
Laisser la seringue à température ambiante en dehors de la boîte pendant 25 à 30 minutes avant utilisation.

8. DATE DE PÉREMPTION

EXP

9. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES DE CONSERVATION

A conserver au réfrigérateur.
Ne pas congeler.
Une fois sortie du réfrigérateur, la seringue préremplie peut être conservée jusqu'à 2 semaines à une température ne dépassant pas 30°C.
Conserver la seringue préremplie dans l'emballage extérieur à l'abri de la lumière et de l'humidité.

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

Gedeon Richter Plc.
Gyömrői Út 19-21.
1103 Budapest
Hongrie

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

EU/1/26/2022/007

13. NUMÉRO DU LOT

Lot

14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DÉLIVRANCE

15. INDICATIONS D'UTILISATION

16. INFORMATIONS EN BRAILLE

tuyory 162 mg seringue

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 DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTÉRIEUR

EMBALLAGE EXTÉRIEUR DE LA SERINGUE PRÉREMPLIE (AVEC BLUE BOX) – Conditionnement multiple

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

Tuyory 162 mg solution injectable en seringue préremplie
tocilizumab

2. COMPOSITION EN SUBSTANCE ACTIVE

1 seringue préremplie contient 162 mg de tocilizumab.

3. LISTE DES EXCIPIENTS

Contient également de la L-histidine, du chlorhydrate de L-histidine monohydraté, de la L-valine, de la L-méthionine, du polysorbate 80 (E 433) et de l'eau pour préparations injectables. Voir la notice pour plus d'informations.

4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU

Solution injectable

Conditionnement multiple : 12 (3 boîtes de 4) seringues préremplies
162 mg/0,9 mL

5. MODE ET VOIE D'ADMINISTRATION

Voie sous-cutanée.
Lire la notice avant utilisation.

QR code à inclure
Scannez ce code ou consultez le site www.tuyoryinfo.com

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

A usage unique.
Laisser la seringue à température ambiante en dehors de la boîte pendant 25 à 30 minutes avant utilisation.

8. DATE DE PÉREMPTION

EXP

9. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES DE CONSERVATION

A conserver au réfrigérateur.
Ne pas congeler.
Une fois sortie du réfrigérateur, la seringue préremplie peut être conservée jusqu'à 2 semaines à une température ne dépassant pas 30°C.
Conserver la seringue préremplie dans l'emballage extérieur à l'abri de la lumière et de l'humidité.

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

Gedeon Richter Plc.
Gyömrői Út 19-21.
1103 Budapest
Hongrie

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

EU/1/26/2022/008

13. NUMÉRO DU LOT

Lot

14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DÉLIVRANCE

15. INDICATIONS D'UTILISATION

16. INFORMATIONS EN BRAILLE

tuyory 162 mg seringue

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 DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTÉRIEUR

EMBALLAGE INTÉRIEUR DE LA SERINGUE PRÉREMPLIE (SANS BLUE BOX) – Conditionnement multiple

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

Tuyory 162 mg solution injectable en seringue préremplie
tocilizumab

2. COMPOSITION EN SUBSTANCE ACTIVE

1 seringue préremplie contient 162 mg de tocilizumab.

3. LISTE DES EXCIPIENTS

Contient également de la L-histidine, du chlorhydrate de L-histidine monohydraté, de la L-valine, de la L-méthionine, du polysorbate 80 (E 433) et de l'eau pour préparations injectables. Voir la notice pour plus d'informations.

4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU

Solution injectable

4 seringues préremplies
Les éléments du conditionnement multiple ne peuvent pas être vendus séparément.
162 mg/0,9 mL

5. MODE ET VOIE D'ADMINISTRATION

Voie sous-cutanée.
Lire la notice avant utilisation.

QR code à inclure
Scannez ce code ou consultez le site www.tuyoryinfo.com

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

A usage unique.
Laisser la seringue à température ambiante en dehors de la boîte pendant 25 à 30 minutes avant utilisation.

8. DATE DE PÉREMPTION

EXP

9. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES DE CONSERVATION

A conserver au réfrigérateur.
Ne pas congeler.
Une fois sortie du réfrigérateur, la seringue préremplie peut être conservée jusqu'à 2 semaines à une température ne dépassant pas 30°C.
Conserver la seringue préremplie dans l'emballage extérieur à l'abri de la lumière et de l'humidité.

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

Gedeon Richter Plc.
Gyömrői Út 19-21.
1103 Budapest
Hongrie

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

EU/1/26/2022/008

13. NUMÉRO DU LOT

Lot

14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DÉLIVRANCE

15. INDICATIONS D'UTILISATION

16. INFORMATIONS EN BRAILLE

tuyory 162 mg seringue

17. IDENTIFIANT UNIQUE - CODE-BARRES 2D

18. IDENTIFIANT UNIQUE - DONNÉES LISIBLES PAR LES HUMAINS

MENTIONS MINIMALES DEVANT FIGURER SUR LES PETITS CONDITIONNEMENTS PRIMAIRES

ÉTIQUETTE DE LA SERINGUE PRÉREMPLIE

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT ET VOIE D'ADMINISTRATION

Tuyory 162 mg injectable
tocilizumab

SC

2. MODE D'ADMINISTRATION

3. DATE DE PÉREMPTION

EXP

4. NUMÉRO DU LOT

Lot

5. CONTENU EN POIDS, VOLUME OU UNITÉ

0,9 mL

6. AUTRE

MENTIONS DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTÉRIEUR

EMBALLAGE EXTÉRIEUR DU STYLO PRÉREMPLI

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

Tuyory 162 mg solution injectable en stylo prérempli
tocilizumab

2. COMPOSITION EN SUBSTANCE ACTIVE

1 stylo prérempli contient 162 mg de tocilizumab.

3. LISTE DES EXCIPIENTS

Contient également de la L-histidine, du chlorhydrate de L-histidine monohydraté, de la L-valine, de la L-méthionine, du polysorbate 80 (E 433) et de l'eau pour préparations injectables. Voir la notice pour plus d'informations.

4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU

Solution injectable

4 stylos préremplis
162 mg/0,9 mL

5. MODE ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

Voie sous-cutanée.
Lire la notice avant utilisation.

QR code à inclure
Scannez ce code ou consultez le site www.tuyoryinfo.com

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

A usage unique.
Laisser le stylo prérempli à température ambiante en dehors de la boîte pendant 45 minutes avant utilisation.

8. DATE DE PÉREMPTION

EXP

9. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES DE CONSERVATION

A conserver au réfrigérateur.
Ne pas congeler.
Une fois sortie du réfrigérateur, le stylo prérempli peut être conservé jusqu'à 2 semaines à une température ne dépassant pas 30°C.
Conserver le stylo prérempli dans l'emballage extérieur à l'abri de la lumière et de l'humidité.

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

Gedeon Richter Plc.
Gyömrői Út 19-21.
1103 Budapest
Hongrie

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

EU/1/26/2022/009

13. NUMÉRO DU LOT

Lot

14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DÉLIVRANCE

15. INDICATIONS D'UTILISATION

16. INFORMATIONS EN BRAILLE

tuyory 162 mg stylo

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 DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTÉRIEUR

EMBALLAGE EXTÉRIEUR DU STYLO PRÉREMPLI (AVEC BLUE BOX) – Conditionnement multiple

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

Tuyory 162 mg solution injectable en stylo prérempli
tocilizumab

2. COMPOSITION EN SUBSTANCE ACTIVE

1 stylo prérempli contient 162 mg de tocilizumab.

3. LISTE DES EXCIPIENTS

Contient également de la L-histidine, du chlorhydrate de L-histidine monohydraté, de la L-valine, de la L-méthionine, du polysorbate 80 (E 433) et de l'eau pour préparations injectables. Voir la notice pour plus d'informations.

4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU

Solution injectable

Conditionnement multiple : 12 (3 boîtes de 4) stylos prémplis
162 mg/0,9 mL

5. MODE ET VOIE D'ADMINISTRATION

Voie sous-cutanée.
Lire la notice avant utilisation.

QR code à inclure
Scannez ce code ou consultez le site www.tuyoryinfo.com

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

A usage unique.
Laisser le stylo prérempli à température ambiante en dehors de la boîte pendant 45 minutes avant utilisation.

8. DATE DE PÉREMPTION

EXP

9. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES DE CONSERVATION

A conserver au réfrigérateur.
Ne pas congeler.
Une fois sortie du réfrigérateur, le stylo prérempli peut être conservé jusqu'à 2 semaines à une température ne dépassant pas 30°C.
Conserver le stylo prérempli dans l'emballage extérieur à l'abri de la lumière et de l'humidité.

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

Gedeon Richter Plc.
Gyömrői Út 19-21.
1103 Budapest
Hongrie

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

EU/1/26/2022/010

13. NUMÉRO DU LOT

Lot

14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DÉLIVRANCE

15. INDICATIONS D'UTILISATION

16. INFORMATIONS EN BRAILLE

tuyory 162 mg stylo

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 DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTÉRIEUR

EMBALLAGE INTÉRIEUR DU STYLO PRÉREMPLI (SANS BLUE BOX) – Conditionnement multiple

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

Tuyory 162 mg solution injectable en stylo prérempli
tocilizumab

2. COMPOSITION EN SUBSTANCE ACTIVE

1 stylo prérempli contient 162 mg de tocilizumab.

3. LISTE DES EXCIPIENTS

Contient également de la L-histidine, du chlorhydrate de L-histidine monohydraté, de la L-valine, de la L-méthionine, du polysorbate 80 (E 433) et de l'eau pour préparations injectables. Voir la notice pour plus d'informations.

4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU

Solution injectable

4 stylos prémplis
Les éléments du conditionnement multiple ne peuvent pas être vendus séparément.
162 mg/0,9 mL

5. MODE ET VOIE D'ADMINISTRATION

Voie sous-cutanée.
Lire la notice avant utilisation.

QR code à inclure
Scannez ce code ou consultez le site www.tuyoryinfo.com

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

A usage unique.
Laisser le stylo prérempli à température ambiante en dehors de la boîte pendant 45 minutes avant utilisation.

8. DATE DE PÉREMPTION

EXP

9. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES DE CONSERVATION

A conserver au réfrigérateur.
Ne pas congeler.
Une fois sortie du réfrigérateur, le stylo prérempli peut être conservé jusqu'à 2 semaines à une température ne dépassant pas 30°C.
Conserver le stylo prérempli dans l'emballage extérieur à l'abri de la lumière et de l'humidité.

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

Gedeon Richter Plc.
Gyömrői Út 19-21.
1103 Budapest
Hongrie

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

EU/1/26/2022/010

13. NUMÉRO DU LOT

Lot

14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DÉLIVRANCE

15. INDICATIONS D'UTILISATION

16. INFORMATIONS EN BRAILLE

tuyory 162 mg stylo

17. IDENTIFIANT UNIQUE - CODE-BARRES 2D

18. IDENTIFIANT UNIQUE - DONNÉES LISIBLES PAR LES HUMAINS

MENTIONS MINIMALES DEVANT FIGURER SUR LES PETITS CONDITIONNEMENTS PRIMAIRES

ÉTIQUETTE DU STYLO PRÉREMPLI

7. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT ET VOIE D'ADMINISTRATION

Tuyory 162 mg injectable
tocilizumab

SC

8. MODE D'ADMINISTRATION

9. DATE DE PÉREMPTION

EXP

10. NUMÉRO DU LOT

Lot

11. CONTENU EN POIDS, VOLUME OU UNITÉ

0,9 mL

12. AUTRE

B. NOTICE

Notice : Information de l'utilisateur

Tuyory 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.

Veuillez 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 Tuyory et pendant votre traitement par Tuyory.

Que contient cette notice ? :

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

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

Tuyory contient une substance active, le 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. Tuyory 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 Tuyory ralentit les dommages articulaires, au niveau des cartilages et des os, causés par la maladie et améliore votre capacité à effectuer vos activités quotidiennes.

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

- Tuyory 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.

- **Tuyory est utilisé pour traiter les enfants présentant une AJIs.** Tuyory 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. Tuyory est utilisé pour améliorer les symptômes d'AJIs, et peut être administré en association avec le méthotrexate ou

seul.

- **Tuyory est utilisé pour traiter les enfants présentant une AJIp.** Tuyory 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. Tuyory est utilisé pour améliorer les symptômes de l'AJIp, et peut être administré en association avec le méthotrexate ou seul.

- **Tuyory est utilisé pour traiter les adultes et les enfants** âgés de 2 ans et plus atteints d'un **syndrome de relargage de cytokines (SRC)** sévère ou menaçant le pronostic vital. Ce syndrome est un effet indésirable survenant chez les patients traités par des traitements par lymphocytes T à récepteur antigénique chimérique (CAR-T) utilisés pour certains types de cancer.

- **Tuyory 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 Tuyory

Vous ne recevrez pas Tuyory
- 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 active sévère (à l'exception de la COVID-19).

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 Tuyory.

- 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. Tuyory 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 Tuyory, votre médecin vérifiera si vous présentez les signes et les symptômes de la tuberculose. Si des symptômes de tuberculose (toux persistante, perte de poids, fatigue importante, 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 inexpliqués du transit intestinal accompagnés de fièvre.

- Si vous avez une **maladie du foie**, informez votre médecin. Avant d'utiliser Tuyory, 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 débuter un traitement par Tuyory 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 Tuyory.

- Si vous avez un **cancer**, informez votre médecin. Votre médecin décidera si vous pouvez être traité par Tuyory.

- 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 Tuyory.

- 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 Tuyory, 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 Tuyory 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 Tuyory.

Autres médicaments et Tuyory
Informez votre médecin si vous (ou si votre enfant, s'il est le patient) prenez ou avez pris récemment tout autre médicament, y compris des médicaments obtenus sans ordonnance.

Tuyory 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 des canaux calciques (par exemple amlodipine) utilisés dans le traitement de l'**hypertension artérielle**
- théophylline, utilisée dans le traitement de **l'asthme**
- warfarine ou phenprocoumone, utilisées pour **fluidifier le sang**
- phénytoïne, utilisée pour traiter les **convulsions**
- ciclosporine, utilisée pour **supprimer le système immunitair**e lors de transplantations d'organes
- benzodiazépines (par exemple témazépam), utilisées pour **soulager l'anxiété**.

L'utilisation de Tuyory 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
Tuyory ne doit pas être utilisé pendant la grossesse sauf en cas de nécessité absolue. Parlez avec votre médecin si vous êtes enceinte, si vous pensez être enceinte, ou si vous avez l'intention d'être enceinte**.**

Les femmes en âge d'avoir des enfants doivent utiliser une contraception efficace pendant le traitement et au cours des 3 mois suivant son arrêt.

Arrêtez d'allaiter avant de recevoir Tuyory et parlez-en avec votre médecin. Respectez un délai d'au moins 3 mois entre votre dernier traitement et le début de l'allaitement. On ignore si Tuyory 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 ou utiliser de machines.

Tuyory contient du sodium et du polysorbate
Après dilution avec une solution de chlorure de sodium à 0,9 %, ce médicament contient 230,6 mg de sodium par dose maximale de 800 mg, ce qui équivaut à 11,5 % de l'apport alimentaire quotidien maximal recommandé par l'OMS de 2 g de sodium par adulte. Ceci est à prendre à compte si vous suivez un régime pauvre en sodium.

Ce médicament contient 5 mg de polysorbate 80 (E 433) dans chaque flacon de 200 mg/10 mL, 10 mg de polysorbate 80 dans chaque flacon de 400 mg/20 mL, et 2 mg de polysorbate 80 dans chaque flacon de 80 mg/4 mL, ce qui équivaut à 0,5 mg/mL. Les polysorbates peuvent provoquer des réactions allergiques. Informez votre médecin si vous ou votre enfant avez des allergies connues.

3. Comment Tuyory est administré

Ce médicament est soumis à prescription médicale restreinte.

Tuyory 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 adultes atteints de PR
La posologie usuelle de Tuyory est de 8 mg par kg de poids corporel. En fonction de votre réponse au traitement, votre médecin pourra diminuer votre posologie à 4 mg/kg puis la ré-augmenter à 8 mg/kg si approprié.

Les patients adultes recevront Tuyory, 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 posologie usuelle de Tuyory dépend du poids de l'enfant.
- Si l'enfant pèse moins de 30 kg : la posologie est de **12 mg par kg**
- Si l'enfant pèse 30 kg ou plus, la posologie est de **8 mg par kg**

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

Les enfants atteints d'AJIs recevront Tuyory, 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 posologie usuelle de Tuyory dépend du poids de l'enfant.
- Si l'enfant pèse moins de 30 kg : la posologie est de **10 mg par kg**
- Si l'enfant pèse 30 kg ou plus : la posologie est de **8 mg par kg**

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

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

Patients atteints d'un SRC
La posologie usuelle de Tuyory est de **8 mg par kg de poids corporel si vous pesez 30 kg ou plus**. La posologie est de **12 mg par kg si vous pesez moins de 30 kg**.
Tuyory peut être administré seul ou en association à des corticoïdes.

Patients atteints de la COVID-19
La posologie usuelle de Tuyory est de **8 mg par kg de poids corporel**. Une seconde dose peut être nécessaire.

Si vous avez reçu plus de Tuyory que vous n'auriez dû
Dans la mesure où Tuyory 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 Tuyory
Dans la mesure où Tuyory 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 Tuyory
Vous ne devez pas interrompre votre traitement par Tuyory 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, Tuyory 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 Tuyory.

Eventuels effets indésirables graves
Prévenez **immédiatement** votre médecin si vous ressentez l'un des effets indésirables suivants :

Ces effets sont fréquents et peuvent toucher jusqu'à 1 personne 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

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 personne sur 1 000
- fatigue
- douleur abdominale
- jaunisse (coloration jaune de la peau ou des yeux)

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

Effets indésirables très fréquents :
Ces effets peuvent toucher plus d'1 personne sur 10
- infections des voies respiratoires supérieures, dont les symptômes habituels sont les suivants : une toux, une obstruction nasale, un écoulement nasal, des maux de gorge et des maux de tête
- augmentation des taux de lipides (*cholestérol*) dans le sang

Effets indésirables fréquents :
Ces effets peuvent toucher jusqu'à 1 personne sur 10
- infection pulmonaire (pneumonie)
- zona
- boutons 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 dans le sang (une protéine impliquée dans la coagulation du sang)

Effets indésirables peu fréquents :
Ces effets peuvent toucher jusqu'à 1 personne 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 :
Ces effets peuvent toucher jusqu'à 1 personne 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 :
Ces effets peuvent toucher jusqu'à 1 personne sur 10 000
- diminution du nombre de globules blancs, de globules rouges et de plaquettes dans les analyses sanguines
- insuffisance hépatique

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 : inflammation du nez et de la 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 : inflammation du nez et de la gorge, maux de tête, mal au cœur (nausées) et diminution du nombre de globules blancs.

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 décrit en Annexe V. En signalant les effets indésirables, vous contribuez à fournir davantage d'informations sur la sécurité du médicament.

5. Comment conserver Tuyory

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 l'emballage après EXP. La date de péremption fait référence au dernier jour de ce mois.

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.

6. Contenu de l'emballage et autres informations

Que contient Tuyory ?
- La substance active est le tocilizumab.
  Chaque flacon de 4 mL contient 80 mg de tocilizumab (20 mg/mL).
  Chaque flacon de 10 mL contient 200 mg de tocilizumab (20 mg/mL).
  Chaque flacon de 20 mL contient 400 mg de tocilizumab (20 mg/mL).

- Les autres composants sont le saccharose, le polysorbate 80 (E 433), le phosphate disodique dihydraté, le dihydrogénophosphate de sodium dihydraté, l'acide phosphorique concentré (pour l'ajustement du pH), l'hydroxyde de sodium (pour l'ajustement du pH) et l'eau pour préparations injectables (voir rubrique 2 « Tuyory contient du sodium et du polysorbate 80 (E 433) »).

Qu'est-ce que Tuyory et contenu de l'emballage extérieur
Tuyory est une solution à diluer pour perfusion. La solution à diluer est transparente à opalescente, incolore à jaune pâle.
Tuyory se présente sous la forme de flacons contenant 4 mL, 10 mL ou 20 mL de solution à diluer pour perfusion.
Boîtes de 1 ou 4 flacons.

Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

Titulaire de l'Autorisation de mise sur le marché et fabricant
Gedeon Richter Plc.
Gyömrői út 19-21.
1103 Budapest
Hongrie

La dernière date à laquelle cette notice a été révisée est {mois AAAA}.

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.

Les informations suivantes sont destinées exclusivement aux professionnels de la santé :

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

Pour l'administration par perfusion, seules des poches de perfusion en polychlorure de vinyle (PVC), en polypropylène (PP) ou en polyéthylène (PE) doivent être utilisées.

Après dilution, la solution pour perfusion préparée est physiquement et chimiquement stable dans une solution de chlorure de sodium à 9 mg/mL (0,9 %). Elle peut être conservée pendant 50 heures à 30°C et jusqu'à 4 semaines au réfrigérateur (entre 2°C et 8°C).
Du point de vue microbiologique, le produit doit être utilisé 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.

Patients adultes (≥ 30 kg) atteints de PR, de la COVID-19 et d'un SRC
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 de solution à diluer nécessaire pour obtenir la posologie requise pour le patient, dans le respect des règles d'asepsie. La quantité nécessaire de solution à diluer (**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 ≥ 30 kg atteints d'AJIs, d'AJIp et d'un SRC
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 de solution à diluer nécessaire pour obtenir la posologie requise pour le patient, dans le respect des règles d'asepsie. La quantité nécessaire de solution à diluer (**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 < 30 kg atteints d'AJIs et d'un SRC
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 de solution à diluer nécessaire pour obtenir la posologie requise pour le patient, dans le respect des règles d'asepsie. La quantité nécessaire de solution à diluer (**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 < 30 kg atteints d'AJIp
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 pour obtenir la posologie requise pour le patient, dans le respect des règles d'asepsie. La quantité nécessaire de

solution à diluer (**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.

Tuyory est à usage unique.

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

Notice : Information de l'utilisateur

Tuyory 162 mg, solution injectable en seringue préremplie
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.

Veuillez lire attentivement cette notice avant d'utiliser ce médicament 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, votre pharmacien ou votre infirmier/ère.
- Ce médicament vous a été personnellement prescrit. Ne le donnez pas à d'autres personnes. Il pourrait leur être nocif, même si les signes de leur maladie sont identiques aux vôtres.
- Si vous ressentez un quelconque effet indésirable, parlez-en à votre médecin, votre pharmacien 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 et pendant votre traitement par Tuyory.

Que contient cette notice ? :

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

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

Tuyory contient une substance active, le 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.

Tuyory 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.

- **les adultes présentant une polyarthrite rhumatoïde (PR) active sévère et évolutive,** qui n'ont pas reçu de traitement antérieur par méthotrexate.

Tuyory contribue à réduire les symptômes de la PR 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 Tuyory ralentit les dommages articulaires, au niveau des cartilages et des os, causés par la maladie et améliore votre capacité à effectuer vos activités quotidiennes.

Tuyory est généralement utilisé en association à un autre médicament de la PR appelé méthotrexate. Cependant, Tuyory peut être utilisé seul, si votre médecin considère qu'un traitement par méthotrexate n'est pas approprié.

- **les adultes présentant une maladie des artères appelée artérite à cellules géantes (ACG),** causée par une inflammation des plus grosses artères du corps humain, principalement celles qui irriguent la tête et la nuque. Les symptômes incluent des maux de tête, de la fatigue et une douleur à la mâchoire. Les conséquences peuvent comprendre des accidents vasculaires cérébraux et une cécité.

Tuyory peut réduire la douleur et le gonflement des artères et des veines au niveau de la tête, la nuque et les bras.

L'ACG est souvent traitée par des médicaments appelés corticoïdes. Ils sont généralement efficaces, mais ils peuvent avoir des effets indésirables s'ils sont utilisés à forte dose pendant longtemps. Réduire la dose de corticoïdes peut aussi entraîner une poussée de l'ACG. Ajouter Tuyory au traitement peut permettre de réduire la durée d'utilisation des corticoïdes, tout en continuant à contrôler l'ACG.

- **les enfants et adolescents, âgés de 1 an et plus, présentant une 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.

Tuyory est utilisé pour améliorer les symptômes d'AJIs et peut être administré en association avec le méthotrexate ou seul.

- **les enfants et adolescents, âgés de 2 ans et plus, présentant une arthrite juvénile idiopathique polyarticulaire (AJIp) active**, une maladie inflammatoire provoquant des douleurs et un gonflement dans une ou plusieurs articulations.

Tuyory est utilisé pour améliorer les symptômes de l'AJIp et peut être administré en association avec le méthotrexate ou seul.

2. Quelles sont les informations à connaître avant d'utiliser Tuyory

Vous ne recevrez pas Tuyory
- si vous ou votre enfant êtes allergique au tocilizumab ou à l'un des autres composants contenus dans ce médicament (mentionnés dans la rubrique 6).
- si vous ou votre enfant avez une infection sévère ou active.

Si vous êtes concerné par l'une de ces situations, parlez-en à votre médecin. N'utilisez pas Tuyory.

Avertissements et précautions
Adressez-vous à votre médecin, pharmacien ou infirmier/ère avant d'utiliser Tuyory.

- 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 avez présenté des symptômes de réaction allergique après l'administration de Tuyory, **vous devez en informer votre médecin et obtenir son accord avant de vous administrer la dose suivante**.

- 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. Tuyory 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 Tuyory, 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 inexpliqués du transit intestinal accompagnés de fièvre.

- Si vous avez une **maladie du foie**, informez votre médecin. Avant d'utiliser Tuyory, votre médecin pourra vous prescrire une analyse de sang afin de mesurer votre fonction hépatique.

- **Si le patient a récemment été vacciné,** ou prévoit de se faire vacciner**,** il doit en informer son médecin. Tous les patients doivent être à jour de leurs vaccinations avant de débuter un traitement par Tuyory. Certains types de vaccins ne doivent pas être utilisés lors d'un traitement par Tuyory.

- Si vous avez un **cancer**, informez votre médecin. Votre médecin décidera si vous pouvez être traité par Tuyory.

- 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 Tuyory.

- 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 Tuyory, 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 Tuyory solution injectable par voie sous-cutanée n'est pas recommandée chez les enfants âgés de moins d'1 an. Tuyory ne doit pas être donné aux enfants présentant une AJIs pesant moins de 10 kg.

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 Tuyory.

Autres médicaments et Tuyory
Informez votre médecin si vous (ou si votre enfant, s'il est le patient) prenez ou avez pris récemment tout autre médicament, y compris des médicaments obtenus sans ordonnance.

Tuyory 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 des canaux calciques (par exemple amlodipine) utilisés dans le traitement de l'hypertension artérielle

- théophylline, utilisée dans le traitement de l'asthme
- warfarine ou phenprocoumone, utilisées pour fluidifier le sang
- phénytoïne, utilisée pour traiter les convulsions
- ciclosporine, utilisée pour supprimer le système immunitaire lors de transplantations d'organes
- benzodiazépines (par exemple témazépam), utilisées pour soulager l'anxiété.

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

Grossesse, allaitement et fertilité
Tuyory ne doit pas être utilisé pendant la grossesse sauf en cas de nécessité absolue. Parlez avec votre médecin si vous êtes enceinte, si vous pensez être enceinte, ou si vous avez l'intention d'être enceinte**.**

Les femmes en âge d'avoir des enfants doivent utiliser une contraception efficace pendant le traitement et au cours des 3 mois suivant son arrêt.

Arrêtez d'allaiter avant de recevoir Tuyory et parlez-en avec votre médecin. Respectez un délai d'au moins 3 mois entre votre dernier traitement et le début de l'allaitement. On ignore si Tuyory passe dans le lait maternel.

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 ou utiliser de machines.

Tuyory contient du polysorbate
Ce médicament contient 0,27 mg de polysorbate 80 (E 433) dans chaque seringue prérempli de 162 mg/0,9 mL, ce qui équivaut à 0,3 mg/mL. Les polysorbates peuvent provoquer des réactions allergiques. Informez votre médecin si vous ou votre enfant avez des allergies connues.

3. Comment utiliser Tuyory

Veillez à toujours utiliser ce médicament en suivant exactement les instructions de votre médecin, pharmacien ou infirmier/ère. Vérifiez auprès de votre médecin, votre pharmacien ou votre infirmier/ère en cas de doute.

Le traitement sera prescrit et instauré par des professionnels de santé expérimentés dans le diagnostic et le traitement de la PR, l'AJIs, l'AJIp ou l'ACG.

La posologie recommandée
La posologie pour les adultes atteints de PR ou d'ACG est de 162 mg (le contenu d'une seringue préremplie), administrés une fois par semaine.

Enfants et adolescents atteints d'AJIs (âgés de 1 an et plus)
La posologie usuelle de Tuyory dépend du poids de l'enfant.
- Si l'enfant pèse **moins de 30 kg** : la posologie est de 162 mg (le contenu d'une seringue préremplie), une fois toutes les 2 semaines.
- Si l'enfant pèse **30 kg ou plus** : la posologie est de 162 mg (le contenu d'une seringue préremplie), une fois toutes les semaines.

Enfants et adolescents atteints d'AJIp (âgés de 2 ans et plus)
La posologie usuelle de Tuyory dépend du poids de l'enfant.
- Si l'enfant pèse **moins de 30 kg** : la posologie est de 162 mg (le contenu d'une seringue préremplie), une fois toutes les 3 semaines.
- Si l'enfant pèse **30 kg ou plus** : la posologie est de 162 mg (le contenu d'une seringue

préremplie), une fois toutes les 2 semaines.

Tuyory est administré par injection sous la peau (*voie sous-cutanée*). A l'instauration du traitement, votre médecin ou infirmier/ère peut vous administrer Tuyory. Cependant, votre médecin peut décider que vous pouvez vous l'administrer vous-même. Dans ce cas, vous recevrez une formation sur la technique d'auto-injection de Tuyory. Les parents et les aidants recevront une formation sur la façon d'injecter Tuyory pour les patients qui ne peuvent pas se l'injecter eux-mêmes, comme les enfants.

N'utilisez pas ce médicament si vous remarquez que le médicament est trouble ou contient des particules, si le médicament présente une couleur autre qu'incolore à jaune pâle ou si toute autre partie de la seringue préremplie semble endommagée.

Après avoir enlevé le capuchon, l'injection doit être débutée dans les **5 minutes** (voir rubrique 5 de la notice).

Si vous avez des questions sur la façon de vous administrer ce médicament vous-même, ou à l'enfant ou l'adolescent dont vous avez la charge, parlez-en à votre médecin. **Vous trouverez des informations détaillées à la rubrique « Instructions pour l'administration » à la fin de cette notice.**

Si vous avez utilisé plus de Tuyory que vous n'auriez dû
Dans la mesure où Tuyory est administré à l'aide d'une seringue préremplie, il est peu probable que vous receviez une dose excessive. Cependant, si vous êtes préoccupé à ce sujet, interrogez votre médecin, pharmacien ou infirmier/ère.

Si un adulte atteint de PR ou ACG ou si un enfant ou adolescent atteint d'AJIs manque ou oublie une dose
Il est très important d'utiliser Tuyory conformément à la prescription votre médecin. N'oubliez pas la date programmée de votre prochaine injection.

- Si vous avez oublié votre injection hebdomadaire dans les 7 jours suivant la date initialement programmée, attendez la prochaine date préalablement programmée pour vous injecter la dose suivante.
- En cas d'injection toutes les 2 semaines, si vous avez oublié votre injection dans les 7 jours suivant la date initialement programmée, injectez-vous une dose dès que vous vous en rendez compte, puis procédez à l'injection suivante à la prochaine date préalablement programmée.
- Si vous avez oublié une injection hebdomadaire ou une injection prévue toutes les 2 semaines depuis plus de 7 jours, ou si vous n'êtes pas certain de la date d'injection de Tuyory, contactez votre médecin ou votre pharmacien.

Si un enfant ou un adolescent atteint d'AJIp manque ou oublie une dose
Il est très important d'utiliser Tuyory conformément à la prescription du médecin. N'oubliez pas la date programmée de votre prochaine injection.

- Si l'injection a été oubliée dans les 7 jours suivant la date initialement programmée, injectez une dose dès que vous vous en rendez compte, puis procédez à l'injection suivante à la prochaine date préalablement programmée.
- Si l'injection a été oubliée depuis plus de 7 jours, ou si vous n'êtes pas certain de la date d'injection de Tuyory, contactez votre médecin ou votre pharmacien.

Si vous arrêtez d'utiliser Tuyory
Vous ne devez pas interrompre votre traitement par Tuyory 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, votre pharmacien ou votre infirmier/ère.

4. Quels sont les effets indésirables éventuels

Comme tous les médicaments, Tuyory 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 Tuyory.

Eventuels effets indésirables graves
Prévenez immédiatement votre médecin si vous ressentez l'un des effets indésirables suivants :

Ces effets sont fréquents et peuvent toucher jusqu'à 1 personne sur 10
Réactions allergiques pendant ou après l'injection :
- difficultés respiratoires, oppression de la poitrine ou étourdissement
- éruption cutanée, démangeaisons, urticaire, gonflement des lèvres, de la langue ou du visage

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 personne sur 1 000
- fatigue
- douleur abdominale
- jaunisse (coloration jaune de la peau ou des yeux)

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

Effets indésirables très fréquents :
Ces effets peuvent toucher plus d'1 personne sur 10
- infections des voies respiratoires supérieures, dont les symptômes habituels sont les suivants : une toux, une obstruction nasale, un écoulement nasal, des maux de gorge et des maux de tête
- augmentation des taux de lipides (cholestérol) dans le sang
- réactions au site d'injection

Effets indésirables fréquents :
Ces effets peuvent toucher jusqu'à 1 personne sur 10
- infection pulmonaire (pneumonie)
- zona
- boutons 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 dans le sang (une protéine impliquée dans la coagulation du sang)

Effets indésirables peu fréquents :
Ces effets peuvent toucher jusqu'à 1 personne 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 :
Ces effets peuvent toucher jusqu'à 1 personne 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 :
Ces effets peuvent toucher jusqu'à 1 personne sur 10 000
- diminution du nombre de globules blancs, de globules rouges et de plaquettes dans les analyses sanguines
- insuffisance hépatique

Effets secondaires chez les enfants et les adolescents atteints d'AJIs ou d'AJIp
Les effets secondaires chez les enfants et les adolescents atteints d'AJIs ou d'AJIp sont généralement similaires à ceux observés chez les adultes. Certains effets indésirables sont plus fréquents chez les enfants et les adolescents : inflammation du nez et de la gorge, maux de tête, sensation de malaise (nausées) et diminution du nombre de globules blancs.

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 décrit en Annexe V. En signalant les effets indésirables, vous contribuez à fournir davantage d'informations sur la sécurité du médicament.

5. Comment conserver Tuyory

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 l'étiquette de la seringue préremplie et sur l'emballage (après EXP). La date de péremption fait référence au dernier jour de ce mois.

Conserver au réfrigérateur (entre 2°C et 8°C). Ne pas congeler. Une fois sortie du réfrigérateur, la seringue préremplie peut être conservée jusqu'à 2 semaines à une température ne dépassant pas 30°C.

Conserver les seringues préremplies dans leur emballage à l'abri de la lumière et de l'humidité.

N'utilisez pas ce médicament si vous remarquez que le médicament est trouble ou contient des particules, si le médicament présente une couleur autre qu'incolore à jaune pâle ou si toute autre partie de la seringue préremplie semble endommagée.

La seringue ne doit pas être secouée. Après avoir enlevé le capuchon, l'injection doit être débutée dans les **5 minutes** pour éviter que le médicament ne se dessèche et ne bloque l'aiguille. Si la seringue

préremplie n'est pas utilisée dans les 5 minutes suivant le retrait du capuchon, vous devez la jeter dans un conteneur pour objets pointus et tranchants et utiliser une nouvelle seringue préremplie.

Si après l'insertion de l'aiguille, vous ne pouvez pas abaisser le piston, vous devez jeter la seringue préremplie dans un conteneur pour objets pointus et tranchants et utiliser une nouvelle seringue préremplie.

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 Tuyory ?

- La substance active est le tocilizumab.
  Chaque seringue préremplie contient 162 mg de tocilizumab dans 0,9 mL.

- Les autres composants sont la L-histidine, le chlorhydrate de L-histidine monohydraté, la L-valine, la L-méthionine, le polysorbate 80 (E 433), l'acide phosphorique concentré (pour l'ajustement du pH), l'hydroxyde de sodium (pour l'ajustement du pH) et l'eau pour préparations injectables (voir rubrique 2 « Tuyory contient du polysorbate 80 (E 433) »).

Qu'est-ce que Tuyory et contenu de l'emballage extérieur
Tuyory est une solution injectable. La solution est incolore à jaune pâle.

Tuyory se présente sous la forme de 0,9 mL de solution injectable en seringue préremplie contenant 162 mg de tocilizumab.

Chaque boîte contient 4 seringues préremplies, **et** les conditionnements multiples contiennent 12 (3 boîtes de 4) seringues préremplies.

Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

Titulaire de l'Autorisation de mise sur le marché et fabricant
Gedeon Richter Plc.
Gyömrői út 19-21.
1103 Budapest
Hongrie

La dernière date à laquelle cette notice a été révisée est {mois AAAA}.

Autres sources d'informations

Des informations détaillées et actualisées sur ce produit, ainsi que le matériel éducationnel patients approuvé, sont disponibles en scannant le code QR présent ci-dessous ou sur l'emballage extérieur à l'aide d'un smartphone. Ces informations sont également disponibles à l'adresse suivante : www.tuyoryinfo.com

QR code à inclure

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

Quelles sont les informations que je dois connaître afin d'utiliser ma seringue préremplie de Tuyory en toute sécurité ?

Il est important de lire, comprendre et appliquer les instructions suivantes afin que vous-même ou un soignant puissiez utiliser la seringue de Tuyory correctement. Ces instructions ne remplacent pas la formation faite par un professionnel de santé. Un professionnel de santé doit vous montrer comment préparer et vous injecter correctement le médicament avant que vous n'utilisiez la seringue de Tuyory pour la première fois. Si vous avez des questions, demandez conseil à un professionnel de santé. N'essayez pas de faire vous-même une injection si vous n'êtes pas sûr d'avoir compris comment utiliser la seringue de Tuyory.

Veuillez également lire la notice fournie avec la seringue de Tuyory, elle comporte les informations les plus importantes que vous devez connaître concernant le médicament. Il est important que vous restiez suivi par un professionnel de santé pendant votre traitement par Tuyory.

Afin de minimiser les piqûres accidentelles, la seringue préremplie de Tuyory est équipée d'un dispositif de sécurité de l'aiguille automatique transparent. Le dispositif de sécurité de l'aiguille s'active automatiquement après l'injection.

Informations importantes :

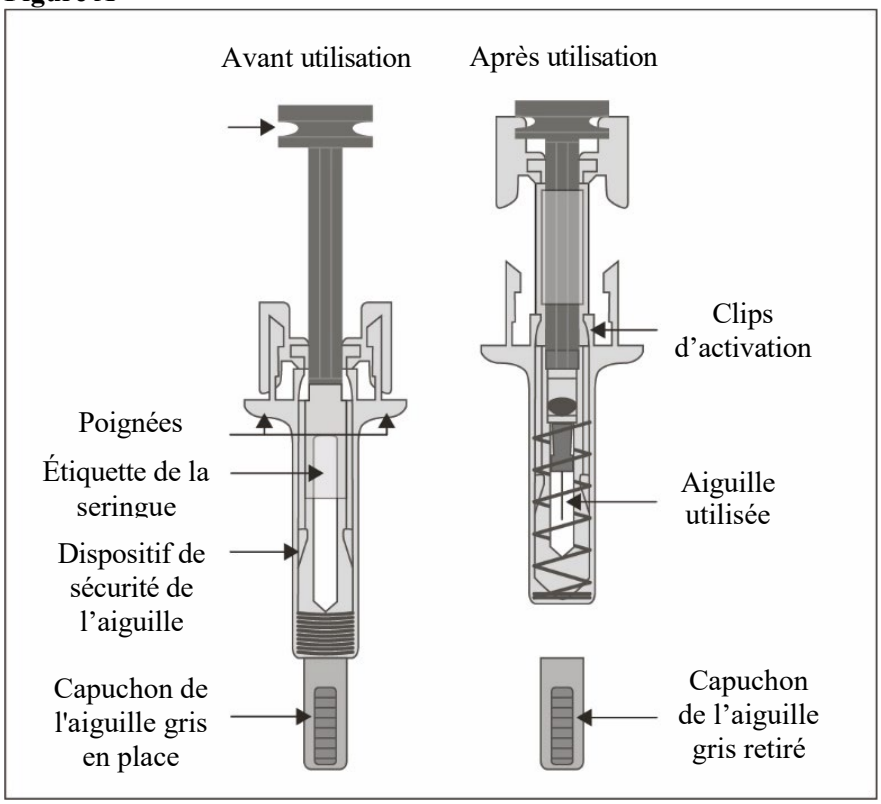
- **Ne pas essayer d'activer la seringue préremplie avant l'injection, par exemple en touchant les clips d'activation. Elle se bloquera et cela empêchera l'injection**
- **Ne pas utiliser la seringue si elle semble être endommagée**
- **Ne pas utiliser si le médicament est trouble, a un aspect floconneux, est décoloré ou contient des particules**
- **Ne pas essayer de démonter la seringue**
- **Ne pas retirer le capuchon de l'aiguille avant d'être prêt pour l'injection**
- **Ne pas injecter à travers un vêtement couvrant la peau**
- **Ne pas réutiliser la même seringue**

Conservation

Tenir la seringue de Tuyory et tous les médicaments hors de la vue et de la portée des enfants. Conserver toujours la seringue au réfrigérateur à une température comprise entre 2°C et 8°C. Une fois sortie du réfrigérateur, la seringue préremplie peut être conservée jusqu'à 2 semaines à une température ne dépassant pas 30°C. La seringue préremplie doit toujours être conservée dans sa boîte. Ne pas congeler la seringue et la tenir à l'abri de la lumière. Conserver les seringues à l'abri de l'humidité.

Composants de la seringue préremplie (Voir Figure A)

Figure A



Vous aurez besoin des éléments suivants pour réaliser votre injection :

Matériel fourni dans la boîte :
- Seringue préremplie

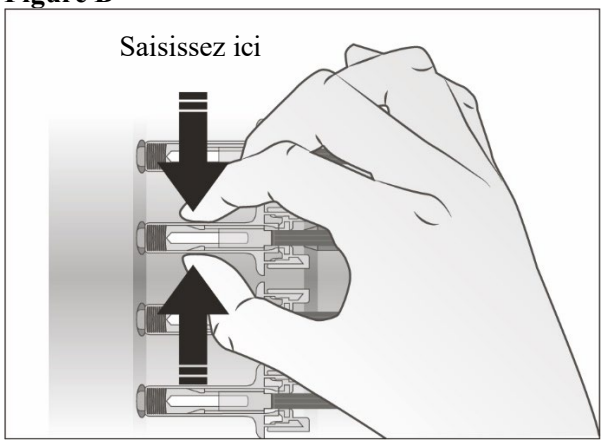
Matériel non fourni dans la boîte :
- Un tampon imbibé d'alcool
- Du coton ou une compresse stérile
- Un conteneur pour objets pointus et tranchants, afin de jeter le capuchon de l'aiguille et la seringue utilisée en toute sécurité

Un endroit pour préparer votre matériel d'injection :
- **Choisissez une surface bien éclairée, propre et plane, telle qu'une table**

Étape 1. Inspectez visuellement la seringue

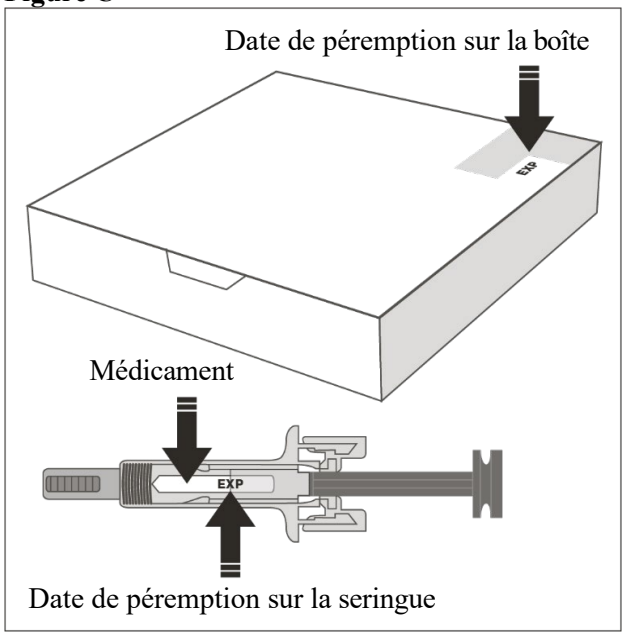
- Sortez la boîte contenant la seringue du réfrigérateur.
- Si vous ouvrez la boîte pour la première fois, vérifiez qu'elle est correctement scellée. N'utilisez pas la seringue préremplie si la boîte semble avoir déjà été ouverte.
- Ouvrez la boîte.
- Saisissez le dispositif de sécurité de la seringue préremplie pour la sortir de la boîte (**Voir Figure B**).
  - Ne saisissez pas le piston.
  - Ne saisissez pas le capuchon de l'aiguille.
  - Ne touchez pas les clips d'activation de la seringue car cela pourrait l'endommager.

Figure B



- Inspectez visuellement la seringue, ainsi que le médicament qu'elle contient. Ceci est important pour vous assurer que la seringue et le médicament peuvent être utilisés en toute sécurité.
- Vérifiez la date de péremption sur la boîte et sur l'étiquette de la seringue (**Voir Figure C**) pour vous assurer qu'elle n'est pas dépassée (expirée). N'utilisez pas la seringue si la date de péremption est dépassée. Ceci est important pour garantir que la seringue et le médicament peuvent être utilisés en toute sécurité.

Figure C



Jetez la seringue et ne l'utilisez pas si :
- le médicament est trouble
- le médicament contient des particules
- le médicament présente une couleur autre qu'incolore à jaune pâle
- une partie de la seringue semble être endommagée

Étape 2. Laissez la seringue revenir à température ambiante

- Ne retirez pas le capuchon de l'aiguille de votre seringue jusqu'à l'étape 5. Le retrait prématuré du capuchon de l'aiguille peut entraîner un dessèchement du médicament et l'obstruction de l'aiguille.
- Placez la seringue sur une surface propre et plane, et laissez la seringue revenir à température

ambiante (18°C à 28°C) pendant environ 25 à 30 minutes. Si vous ne laissez pas la seringue revenir à température ambiante, l'injection pourrait être désagréable et le piston pourrait être difficile à enfoncer.

- Ne réchauffez pas la seringue d'une autre manière.

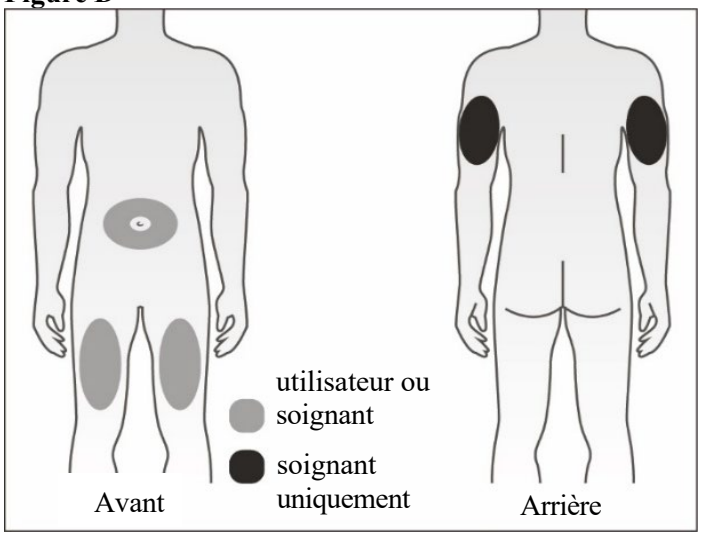
Étape 3. Lavez-vous les mains

- Lavez-vous les mains avec de l'eau et du savon.

Étape 4. Choisissez et préparez le site d'injection

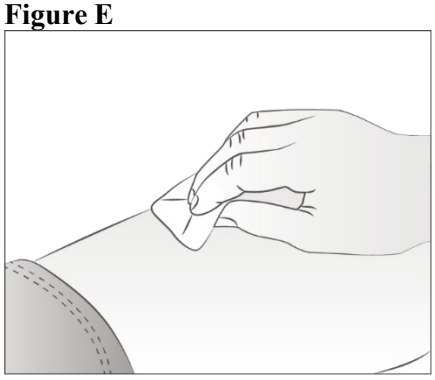
- Les sites d'injection recommandés sont l'avant et le milieu des cuisses, et la partie inférieure de l'abdomen, autour du nombril, à l'exception de la zone de 5 cm qui entoure directement le nombril (**Voir Figure D**).
- Si l'injection est réalisée par un soignant, la face externe des bras peut également être utilisée (**Voir Figure D**).

Figure D



- Vous devez utiliser un endroit différent à chaque injection, à au moins 3 cm de la zone que vous avez utilisée lors de la précédente injection.
- Evitez les endroits qui pourraient être irrités par une ceinture. N'injectez pas le médicament dans des grains de beauté, des cicatrices, des bleus ou dans des zones où la peau est sensible, rouge, dure ou abîmée.
- Nettoyez le site d'injection choisi en utilisant le tampon alcoolisé (**Voir Figure E**), afin de réduire le risque d'infection.

Figure E



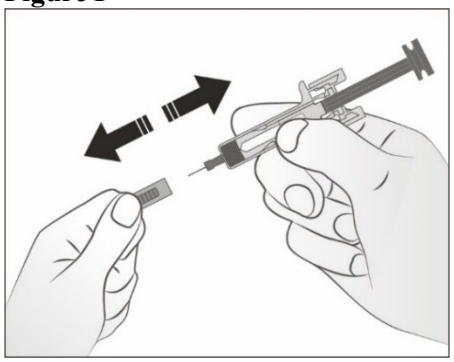
- Laissez la peau sécher pendant environ 10 secondes.

- Veillez à ne pas toucher la zone nettoyée avant l'injection. N'éventez pas ou ne soufflez pas sur la zone nettoyée.

Étape 5. Retirez le capuchon de l'aiguille

- Ne tenez pas la seringue par le piston lorsque vous retirez le capuchon de l'aiguille.
- Tenez fermement le dispositif de sécurité de la seringue d'une main et retirez le capuchon de l'aiguille avec l'autre main (**Voir Figure F**). Si vous ne parvenez pas à retirer le capuchon de l'aiguille, demandez l'aide d'un soignant ou contactez votre professionnel de santé.

Figure F



- Ne touchez pas l'aiguille et évitez tout contact de l'aiguille avec une surface.
- Il se peut qu'une goutte de liquide soit présente à l'extrémité de l'aiguille. Ceci est normal.
- Jetez le capuchon de l'aiguille dans un conteneur pour objets pointus et tranchants.

REMARQUE : une fois le capuchon de l'aiguille retiré, la seringue doit être utilisée immédiatement.

- Si elle n'est pas utilisée dans les 5 minutes suivant le retrait du capuchon de l'aiguille, la seringue doit être jetée dans un conteneur pour objets pointus et tranchants, et une nouvelle seringue doit être utilisée. Si le capuchon de l'aiguille est retiré durant plus de 5 minutes, l'injection pourra être plus difficile à réaliser car le médicament peut se dessécher et boucher l'aiguille.
- Ne remettez jamais le capuchon de l'aiguille après l'avoir retiré.

Étape 6. Réalisez l'injection

- Tenez la seringue confortablement dans votre main.
- Pour vous assurer que l'aiguille peut être insérée correctement sous la peau, pincez un pli de peau au niveau du site d'injection propre avec votre main libre (**Voir Figure G**). Il est important

de pincer la peau pour vous assurer que vous injectez bien le médicament sous la peau (dans le tissu graisseux) mais pas plus en profondeur (dans le muscle). L'injection dans le muscle pourrait être désagréable.

Figure G

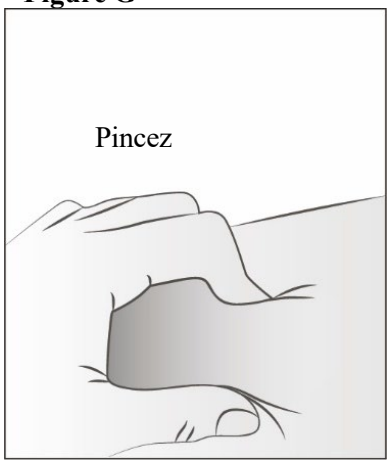
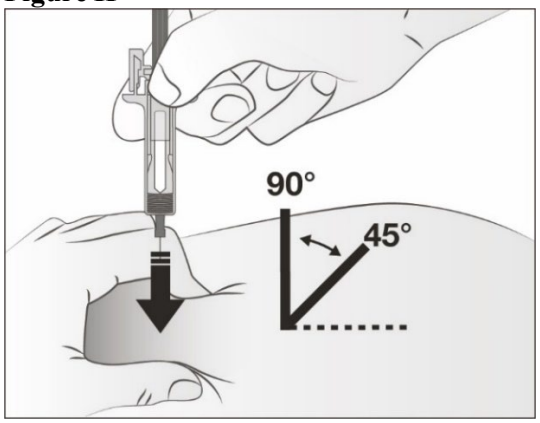


Figure H

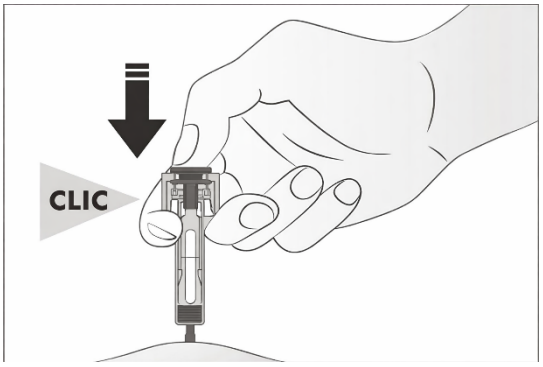


- Insérez toute la longueur de l'aiguille dans le pli de peau, avec un angle compris entre 45° et 90°, avec un geste rapide et ferme (**Voir Figure H**).
- Ne tenez pas le piston ou n'appuyez pas sur le piston pendant que vous insérez l'aiguille dans la peau.

Il est important de choisir le bon angle pour s'assurer que le médicament est délivré sous la peau (dans le tissu graisseux), sinon l'injection pourrait être douloureuse et le médicament pourrait ne pas agir.

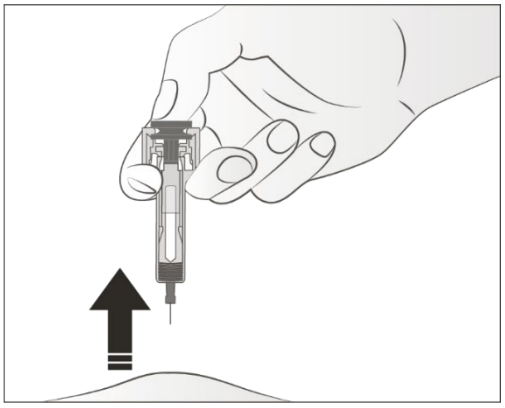
- Maintenez ensuite la seringue en position et relâchez le pli de peau.
- Injectez lentement la totalité du médicament en enfonçant délicatement et complètement le piston, jusqu'à entendre un « clic » (**Voir Figure I**).
- Vous devez enfoncer complètement le piston pour vous assurer que vous administrez la totalité de la dose de médicament, et que les clips d'activation sont complètement repoussés sur le côté. Si le piston n'est pas complètement enfoncé, le dispositif de sécurité de l'aiguille pourrait ne pas recouvrir l'aiguille lors de son retrait. Si l'aiguille n'est pas recouverte, procédez avec précaution et déposez la seringue dans le conteneur pour objets pointus et tranchants afin d'éviter de vous blesser avec l'aiguille.

Figure I



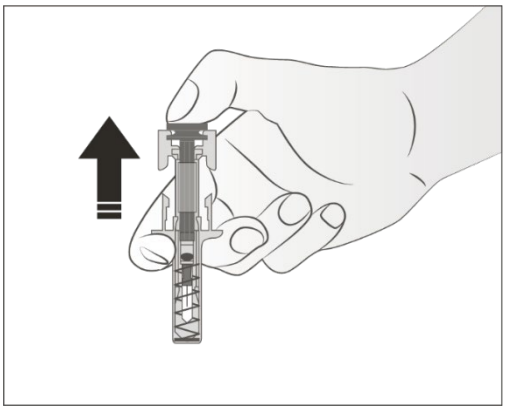
- Une fois que le piston est complètement enfoncé, continuez à appuyer dessus pour vous assurer que tout le médicament a été injecté avant de retirer l'aiguille de la peau.
- Maintenez le piston enfoncé pendant que vous retirez l'aiguille de la peau, avec le même angle que celui utilisé pour l'insérer (**Voir Figure J**).
- Si après avoir inséré l'aiguille, vous ne parvenez pas à enfoncer le piston, vous devez jeter la seringue préremplie dans un conteneur pour objets pointus et tranchants et utiliser une nouvelle seringue préremplie (en recommençant à l'étape 2). Si vous rencontrez toujours des difficultés, consultez votre professionnel de santé.

Figure J



- Une fois l'aiguille complètement retirée de la peau, vous pouvez relâcher le piston, ce qui permet au dispositif de sécurité de l'aiguille de venir la recouvrir pour la protéger (**Voir Figure K**).

Figure K

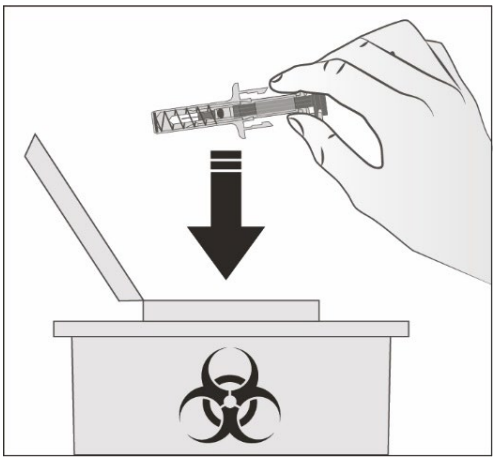


- Si vous voyez des gouttes de sang au niveau du site d'injection, vous pouvez appuyer avec du coton ou une compresse stérile sur le site d'injection pendant environ 10 secondes.
- Ne frottez pas le site d'injection.
- Notez la date, l'heure et l'endroit précis du corps où vous avez réalisé l'injection. Il peut également être utile de noter toute question ou préoccupation concernant l'injection afin de pouvoir en parler avec votre professionnel de santé.

Étape 7. Jetez la seringue

- N'essayez pas de remettre le capuchon de l'aiguille sur la seringue.
- Jetez les seringues utilisées dans un conteneur pour objets pointus et tranchants. Demandez à votre professionnel de santé ou à votre pharmacien où vous pouvez vous procurer un « conteneur pour objets pointus et tranchants », ou bien n'importe quel autre type de conteneur résistant aux piqûres, à utiliser pour jeter vos seringues utilisées en toute sécurité, si vous n'en avez pas (**Voir Figure L**).

Figure L



Consultez votre professionnel de santé pour savoir comment éliminer de manière appropriée les seringues utilisées afin de vous conformer à la règlementation en vigueur concernant ce type de déchets.

Ne jetez pas les seringues utilisées ou le conteneur pour objets pointus et tranchants avec les ordures ménagères et ne les recyclez pas.

- Eliminez le conteneur pour objets pointus et tranchants rempli conformément aux instructions de votre professionnel de santé ou de votre pharmacien.
- Conservez toujours le conteneur pour objets pointus et tranchants hors de la vue et de la portée

des enfants.

Conseils aux patients concernant les réactions d'hypersensibilité (également connues sous le nom d'anaphylaxie si elles sont graves)

Si vous développez des symptômes tels que, mais non limités à, une éruption cutanée, des démangeaisons, des frissons, un gonflement du visage, des lèvres, de la langue ou de la gorge, des douleurs dans la poitrine, une respiration sifflante, des difficultés à respirer ou à avaler, ou si vous avez des étourdissements ou que vous sentez que vous allez vous évanouir alors que vous n'êtes pas à la clinique pendant ou après une injection de Tuyory, vous devez consulter un médecin en urgence.

Conseils aux patients concernant l'identification précoce des signes d'infection grave afin d'en limiter le risque

Soyez vigilant face aux premiers signes d'infection, par exemple :

- douleurs, fièvre, frissons
- toux, gêne/sensation d'oppression dans la poitrine, essoufflement
- rougeur, sensation de chaleur, gonflement inhabituel de la peau ou des articulations
- douleur/sensibilité dans l'abdomen et/ou modification du transit intestinal

Contactez votre médecin et consultez un professionnel de santé sans attendre si vous pensez que vous êtes en train de développer une infection.

Si vous avez des inquiétudes ou des questions concernant votre seringue, contactez votre professionnel de santé ou votre pharmacien.

Notice : Information de l'utilisateur

Tuyory 162 mg, solution injectable en stylo prérempli
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.

Veuillez lire attentivement cette notice avant d'utiliser ce médicament 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, votre pharmacien ou votre infirmier/ère.
- Ce médicament vous a été personnellement prescrit. Ne le donnez pas à d'autres personnes. Il pourrait leur être nocif, même si les signes de leur maladie sont identiques aux vôtres.
- Si vous ressentez un quelconque effet indésirable, parlez-en à votre médecin, votre pharmacien 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 et pendant votre traitement par Tuyory.

Que contient cette notice ? :

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

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

Tuyory contient une substance active, le 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.

Tuyory 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.

- **les adultes présentant une polyarthrite rhumatoïde (PR) active sévère et évolutive,** qui n'ont pas reçu de traitement antérieur par méthotrexate.

Tuyory contribue à réduire les symptômes de la PR 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 Tuyory ralentit les dommages articulaires, au niveau des cartilages et des os, causés par la maladie et améliore votre capacité à effectuer vos activités quotidiennes.

Tuyory est généralement utilisé en association à un autre médicament de la PR appelé méthotrexate. Cependant, Tuyory peut être utilisé seul, si votre médecin considère qu'un traitement par méthotrexate n'est pas approprié.

- **les adultes présentant une maladie des artères appelée artérite à cellules géantes (ACG),** causée par une inflammation des plus grosses artères du corps humain, principalement celles qui irriguent la tête et la nuque. Les symptômes incluent des maux de tête, de la fatigue et une douleur à la mâchoire. Les conséquences peuvent comprendre des accidents vasculaires cérébraux et une cécité.

Tuyory peut réduire la douleur et le gonflement des artères et des veines au niveau de la tête, la nuque et les bras.

L'ACG est souvent traitée par des médicaments appelés corticoïdes. Ils sont généralement efficaces, mais ils peuvent avoir des effets indésirables s'ils sont utilisés à forte dose pendant longtemps. Réduire la dose de corticoïdes peut aussi entraîner une poussée de l'ACG. Ajouter Tuyory au traitement peut permettre de réduire la durée d'utilisation des corticoïdes, tout en continuant à contrôler l'ACG.

- **les enfants et adolescents, âgés de 12 ans et plus, présentant une 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.

Tuyory est utilisé pour améliorer les symptômes d'AJIs et peut être administré en association avec le méthotrexate ou seul.

- **les enfants et adolescents, âgés de 12 ans et plus, présentant une arthrite juvénile idiopathique polyarticulaire (AJIp) active**, une maladie inflammatoire provoquant des douleurs et un gonflement dans une ou plusieurs articulations.

Tuyory est utilisé pour améliorer les symptômes de l'AJIp et peut être administré en association avec le méthotrexate ou seul.

2. Quelles sont les informations à connaître avant d'utiliser Tuyory

Vous ne recevrez pas Tuyory
- si vous ou votre enfant êtes allergique au tocilizumab ou à l'un des autres composants contenus dans ce médicament (mentionnés dans la rubrique 6).
- si vous ou votre enfant avez une infection sévère ou active.

Si vous êtes concerné par l'une de ces situations, parlez-en à votre médecin. N'utilisez pas Tuyory.

Avertissements et précautions
Adressez-vous à votre médecin, pharmacien ou infirmier/ère avant d'utiliser Tuyory.

- 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 avez présenté des symptômes de réaction allergique après l'administration de Tuyory, **vous devez en informer votre médecin et obtenir son accord avant de vous administrer la dose suivante**.

- 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. Tuyory 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 Tuyory, 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 inexpliqués du transit intestinal accompagnés de fièvre.

- Si vous avez une **maladie du foie**, informez votre médecin. Avant d'utiliser Tuyory, votre médecin pourra vous prescrire une analyse de sang afin de mesurer votre fonction hépatique.

- **Si le patient a récemment été vacciné,** ou prévoit de se faire vacciner**,** il doit en informer son médecin. Tous les patients doivent être à jour de leurs vaccinations avant de débuter un traitement par Tuyory. Certains types de vaccins ne doivent pas être utilisés lors d'un traitement par Tuyory.

- Si vous avez un **cancer**, informez votre médecin. Votre médecin décidera si vous pouvez être traité par Tuyory.

- 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 Tuyory.

- 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 Tuyory, 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 du stylo prérempli de Tuyory n'est pas recommandée chez les enfants âgés de moins de 12 ans. Tuyory ne doit pas être donné aux enfants présentant une AJIs pesant moins de 10 kg.

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 Tuyory.

Autres médicaments et Tuyory
Informez votre médecin si vous (ou si votre enfant, s'il est le patient) prenez ou avez pris récemment tout autre médicament, y compris des médicaments obtenus sans ordonnance.

Tuyory 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 des canaux calciques (par exemple amlodipine) utilisés dans le traitement de l'hypertension artérielle
- théophylline, utilisée dans le traitement de l'asthme

- warfarine ou phenprocoumone, utilisées pour fluidifier le sang
- phénytoïne, utilisée pour traiter les convulsions
- ciclosporine, utilisée pour supprimer le système immunitaire lors de transplantations d'organes
- benzodiazépines (par exemple témazépam), utilisées pour soulager l'anxiété.

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

Grossesse, allaitement et fertilité
Tuyory ne doit pas être utilisé pendant la grossesse sauf en cas de nécessité absolue. Parlez avec votre médecin si vous êtes enceinte, si vous pensez être enceinte, ou si vous avez l'intention d'être enceinte**.**

Les femmes en âge d'avoir des enfants doivent utiliser une contraception efficace pendant le traitement et au cours des 3 mois suivant son arrêt.

Arrêtez d'allaiter avant de recevoir Tuyory et parlez-en avec votre médecin. Respectez un délai d'au moins 3 mois entre votre dernier traitement et le début de l'allaitement. On ignore si Tuyory passe dans le lait maternel.

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 ou utiliser de machines.

Tuyory contient du polysorbate
Ce médicament contient 0,27 mg de polysorbate 80 (E 433) dans chaque stylo prérempli de 162 mg/0,9 mL, ce qui équivaut à 0,3 mg/mL. Les polysorbates peuvent provoquer des réactions allergiques. Informez votre médecin si vous ou votre enfant avez des allergies connues.

3. Comment utiliser Tuyory

Veillez à toujours utiliser ce médicament en suivant exactement les instructions de votre médecin, pharmacien ou infirmier/ère. Vérifiez auprès de votre médecin, votre pharmacien ou votre infirmier/ère en cas de doute.

Le traitement sera prescrit et instauré par des professionnels de santé expérimentés dans le diagnostic et le traitement de la PR, l'AJIs, l'AJIp ou l'ACG.

La posologie recommandée
La posologie pour les adultes atteints de PR ou d'ACG est de 162 mg (le contenu d'un stylo prérempli), administrés une fois par semaine.

Adolescents atteints d'AJIs (âgés de 12 ans et plus)
La posologie usuelle de Tuyory dépend du poids de l'enfant.
- Si le patient pèse **moins de 30 kg** : la posologie est de 162 mg (le contenu d'un stylo prérempli), une fois toutes les 2 semaines.
- Si le patient pèse **30 kg ou plus** : la posologie est de 162 mg (le contenu d'un stylo prérempli), une fois toutes les semaines.

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

Adolescents atteints d'AJIp (âgés de 12 ans et plus)
La posologie usuelle de Tuyory dépend du poids de l'enfant.
- Si le patient pèse **moins de 30 kg** : la posologie est de 162 mg (le contenu d'un stylo

prérempli), une fois toutes les 3 semaines.

- Si le patient pèse **30 kg ou plus** : la posologie est de 162 mg (le contenu d'un stylo prérempli), une fois toutes les 2 semaines.

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

Tuyory est administré par injection sous la peau (*voie sous-cutanée*). A l'instauration du traitement, votre médecin ou infirmier/ère peut vous administrer Tuyory. Cependant, votre médecin peut décider que vous pouvez vous l'administrer vous-même. Dans ce cas, vous recevrez une formation sur la technique d'auto-injection de Tuyory. Les parents et les aidants recevront une formation sur la façon d'injecter Tuyory pour les patients qui ne peuvent pas se l'injecter eux-mêmes, comme les enfants.

N'utilisez pas ce médicament si vous remarquez que le médicament est trouble ou contient des particules, si le médicament présente une couleur autre qu'incolore à jaune pâle ou si toute autre partie du stylo prérempli semble endommagée.

Après avoir enlevé le capuchon, l'injection doit être débutée dans les **3 minutes** (voir rubrique 5 de la notice).

Si vous avez des questions sur la façon de vous administrer ce médicament vous-même, ou à l'adolescent dont vous avez la charge, parlez-en à votre médecin. **Vous trouverez des informations détaillées à la rubrique « Instructions pour l'administration » à la fin de cette notice.**

Si vous avez utilisé plus de Tuyory que vous n'auriez dû
Dans la mesure où Tuyory est administré à l'aide d'un stylo prérempli, il est peu probable que vous receviez une dose excessive. Cependant, si vous êtes préoccupé à ce sujet, interrogez votre médecin, pharmacien ou infirmier/ère.

Si un adulte atteint de PR ou ACG ou si un adolescent atteint d'AJIs manque ou oublie une dose
Il est très important d'utiliser Tuyory conformément à la prescription votre médecin. N'oubliez pas la date programmée de votre prochaine injection.

- Si vous avez oublié votre injection hebdomadaire dans les 7 jours suivant la date initialement programmée, attendez la prochaine date préalablement programmée pour vous injecter la dose suivante.
- En cas d'injection toutes les 2 semaines, si vous avez oublié votre injection dans les 7 jours suivant la date initialement programmée, injectez-vous une dose dès que vous vous en rendez compte, puis procédez à l'injection suivante à la prochaine date préalablement programmée.
- Si vous avez oublié une injection hebdomadaire ou une injection prévue toutes les 2 semaines depuis plus de 7 jours, ou si vous n'êtes pas certain de la date d'injection de Tuyory, contactez votre médecin ou votre pharmacien.

Si un adolescent atteint d'AJIp manque ou oublie une dose
Il est très important d'utiliser Tuyory conformément à la prescription du médecin. N'oubliez pas la date programmée de votre prochaine injection.

- Si l'injection a été oubliée dans les 7 jours suivant la date initialement programmée, injectez une dose dès que vous vous en rendez compte, puis procédez à l'injection suivante à la prochaine date préalablement programmée.
- Si l'injection a été oubliée depuis plus de 7 jours, ou si vous n'êtes pas certain de la date d'injection de Tuyory, contactez votre médecin ou votre pharmacien.

Si vous arrêtez d'utiliser Tuyory
Vous ne devez pas interrompre votre traitement par Tuyory 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, votre pharmacien ou votre infirmier/ère.

4. Quels sont les effets indésirables éventuels

Comme tous les médicaments, Tuyory 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 Tuyory.

Eventuels effets indésirables graves
Prévenez immédiatement votre médecin si vous ressentez l'un des effets indésirables suivants :

Ces effets sont fréquents et peuvent toucher jusqu'à 1 personne sur 10
Réactions allergiques pendant ou après l'injection :
- difficultés respiratoires, oppression de la poitrine ou étourdissement
- éruption cutanée, démangeaisons, urticaire, gonflement des lèvres, de la langue ou du visage

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 personne sur 1 000
- fatigue
- douleur abdominale
- jaunisse (coloration jaune de la peau ou des yeux)

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

Effets indésirables très fréquents :
Ces effets peuvent toucher plus d'1 personne sur 10
- infections des voies respiratoires supérieures, dont les symptômes habituels sont les suivants : une toux, une obstruction nasale, un écoulement nasal, des maux de gorge et des maux de tête
- augmentation des taux de lipides (cholestérol) dans le sang
- réactions au site d'injection

Effets indésirables fréquents :
Ces effets peuvent toucher jusqu'à 1 personne sur 10
- infection pulmonaire (pneumonie)
- zona
- boutons 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 dans le sang (une protéine impliquée dans la coagulation du sang)

Effets indésirables peu fréquents :
Ces effets peuvent toucher jusqu'à 1 personne 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 :
Ces effets peuvent toucher jusqu'à 1 personne 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 :
Ces effets peuvent toucher jusqu'à 1 personne sur 10 000
- diminution du nombre de globules blancs, de globules rouges et de plaquettes dans les analyses sanguines
- insuffisance hépatique

Effets secondaires chez les enfants et les adolescents atteints d'AJIs ou d'AJIp
Les effets secondaires chez les enfants et les adolescents atteints d'AJIs ou d'AJIp sont généralement similaires à ceux observés chez les adultes. Certains effets indésirables sont plus fréquents chez les enfants et les adolescents : inflammation du nez et de la gorge, maux de tête, sensation de malaise (nausées) et diminution du nombre de globules blancs.

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 décrit en Annexe V. En signalant les effets indésirables, vous contribuez à fournir davantage d'informations sur la sécurité du médicament.

5. Comment conserver Tuyory

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 l'étiquette du stylo prérempli et sur l'emballage (après EXP). La date de péremption fait référence au dernier jour de ce mois.

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

Conserver les stylos préremplis dans leur emballage à l'abri de la lumière et de l'humidité.

N'utilisez pas ce médicament si vous remarquez que le médicament est trouble ou contient des particules, si le médicament présente une couleur autre qu'incolore à jaune pâle ou si toute autre partie du stylo prérempli semble endommagée.

Le stylo ne doit pas être secoué. Après avoir enlevé le capuchon, l'injection doit être débutée dans les

3 minutes pour éviter que le médicament ne se dessèche et ne bloque l'aiguille. Si le stylo prérempli n'est pas utilisé dans les 3 minutes suivant le retrait du capuchon, vous devez le jeter dans un conteneur pour objets pointus et tranchants et utiliser un nouveau stylo prérempli.

Si, après avoir pressé le stylo prérempli contre la peau, l'indicateur bleu ne bouge pas, vous devez jeter le stylo prérempli dans un conteneur pour objets pointus et tranchants. **N'essayez pas** de réutiliser le stylo prérempli. Ne répétez pas l'injection avec un autre stylo prérempli. Contactez votre professionnel de santé pour obtenir de l'aide.

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 Tuyory ?

- La substance active est le tocilizumab.
  Chaque stylo prérempli contient 162 mg de tocilizumab dans 0,9 mL.

- Les autres composants sont la L-histidine, le chlorhydrate de L-histidine monohydraté, la L-valine, la L-méthionine, le polysorbate 80 (E 433), l'acide phosphorique concentré (pour l'ajustement du pH), l'hydroxyde de sodium (pour l'ajustement du pH) et l'eau pour préparations injectables (voir rubrique 2 « Tuyory contient du polysorbate 80 (E 433) »).

Qu'est-ce que Tuyory et contenu de l'emballage extérieur
Tuyory est une solution injectable. La solution est incolore à jaune pâle.

Tuyory se présente sous la forme de 0,9 mL de solution injectable en stylo prérempli contenant 162 mg de tocilizumab.

Chaque boîte contient 4 stylos préremplis, **et** les conditionnements multiples contiennent 12 (3 boîtes de 4) stylos préremplis.

Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

Titulaire de l'Autorisation de mise sur le marché et fabricant
Gedeon Richter Plc.
Gyömrői út 19-21.
1103 Budapest
Hongrie

La dernière date à laquelle cette notice a été révisée est {mois AAAA}.

Autres sources d'informations

Des informations détaillées et actualisées sur ce produit, ainsi que le matériel éducationnel patients approuvé, sont disponibles en scannant le code QR présent ci-dessous ou sur l'emballage extérieur à l'aide d'un smartphone. Ces informations sont également disponibles à l'adresse suivante : www.tuyoryinfo.com

QR code à inclure

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

Quelles sont les informations que vous devez connaître afin d'utiliser votre stylo prérempli de Tuyory en toute sécurité ?

Lisez et suivez les instructions d'utilisation fournies avec le stylo prérempli de Tuyory avant de commencer à l'utiliser et à chaque nouvelle prescription. Avant d'utiliser le stylo prérempli de Tuyory pour la première fois, assurez-vous que votre professionnel de santé vous montre comment l'utiliser correctement.

Important : Conservez vos stylos préremplis inutilisés dans leur emballage d'origine et gardez-les au réfrigérateur entre 2°C et 8°C. **Ne** les congelez **pas**.

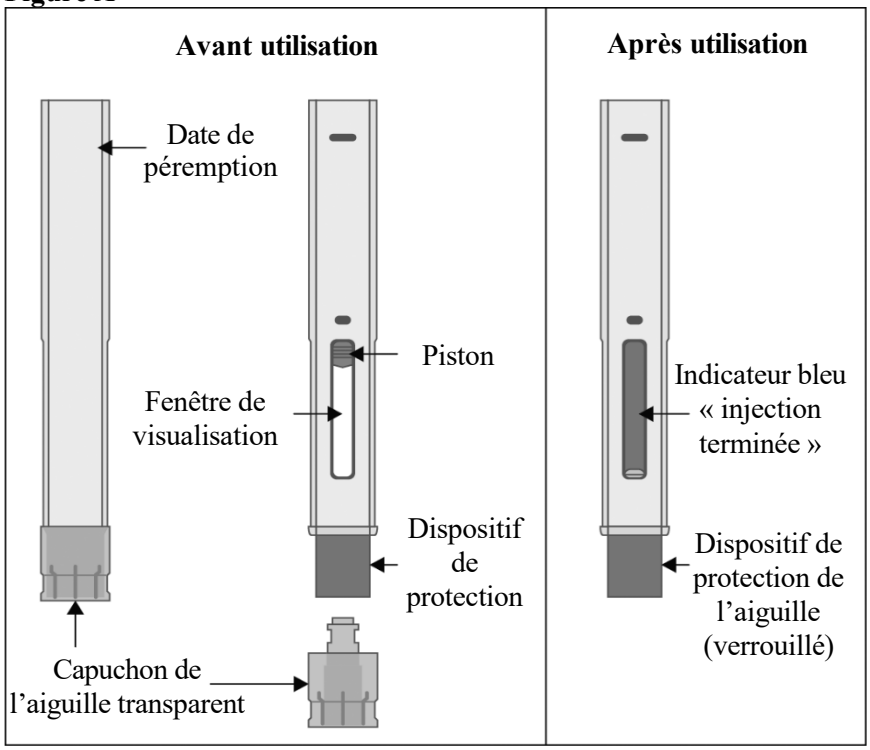
Une fois sorti du réfrigérateur, le stylo prérempli peuvent être conservés jusqu'à 2 semaines à une température ne dépassant pas 30°C.

Conservez toujours le stylo prérempli dans l'emballage extérieur afin de le protéger de la lumière et de l'humidité.

- **Ne pas retirer le capuchon de l'aiguille du stylo prérempli avant d'être prêt à injecter Tuyory.**
- **N'essayer à aucun moment de démonter le stylo prérempli.**
- **Ne pas réutilise le même stylo prérempli.**
- **Ne pas utiliser le stylo prérempli à travers les vêtements.**
- **Ne pas laisser le stylo prérempli sans surveillance.**
- **Garder hors de la portée des enfants.**

Composants du stylo prérempli de Tuyory (**Voir Figure A**).

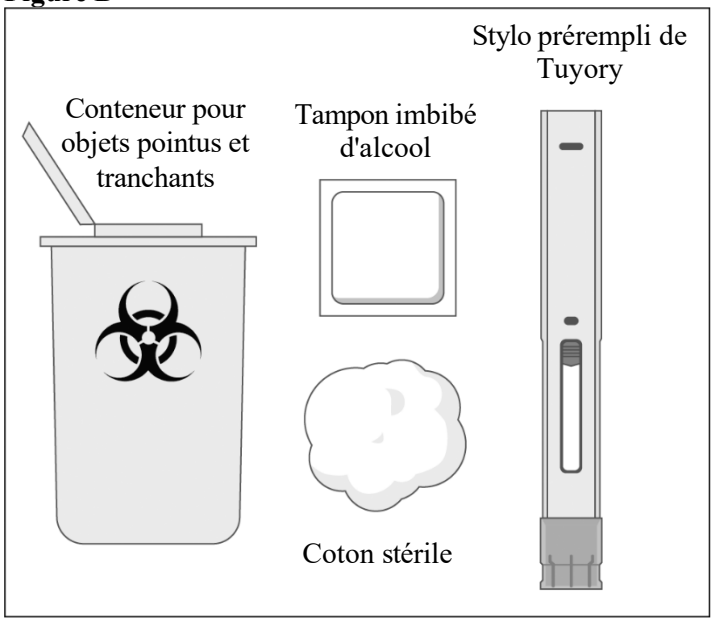
Figure A



Matériel dont vous aurez besoin pour réaliser une injection avec votre stylo prérempli de Tuyory (Voir Figure B)

- Un stylo prérempli de Tuyory
- Un tampon imbibé d'alcool
- Du coton ou une compresse stérile
- Un conteneur pour objets pointus et tranchants pour éliminer en toute sécurité le capuchon de l'aiguille et le stylo prérempli utilisé (**Voir Etape 4 « Jetez le stylo prérempli** »)

Figure B



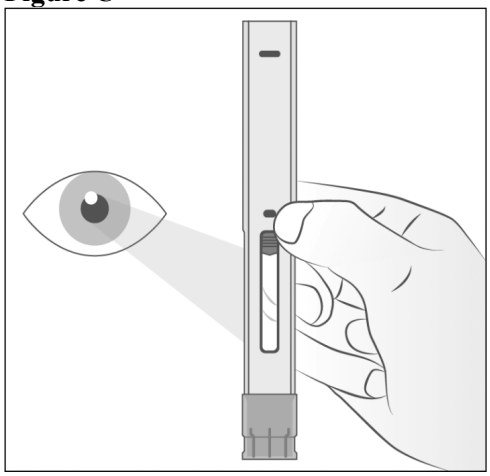
Étape 1. Préparez l'injection de Tuyory

Choisissez un endroit confortable avec une surface de travail propre et plane. Sortez la boîte contenant le stylo prérempli du réfrigérateur.

- Si vous ouvrez la boîte pour la première fois, vérifiez qu'elle est correctement scellée. **N**'utilisez **pas** le stylo prérempli si la boîte semble avoir déjà été ouverte.
- Vérifiez que la boîte du stylo prérempli n'est pas endommagée. **N**'utilisez **pas** le stylo prérempli de Tuyory si la boîte semble endommagée.
- **Vérifiez la date de péremption sur la boîte du stylo prérempli**. **N'**utilisez **pas** le stylo prérempli si la date de péremption est dépassée car il pourrait ne pas être utilisé en toute sécurité.
- Ouvrez la boîte, et sortez 1 stylo prérempli de Tuyory à usage unique de la boîte.
- Remettez la boîte contant les stylos préremplis restants au réfrigérateur.
- **Vérifiez la date de péremption sur le stylo prérempli de Tuyory (Voir Figure A)**. **Ne** l'utilisez **pas** si la date de péremption est dépassée, car il pourrait ne pas être utilisé en toute sécurité. Si la date de péremption est dépassée, jetez le stylo prérempli dans un conteneur pour objets pointus et tranchants et prenez-en un nouveau.
- **Vérifiez le stylo prérempli pour vous assurer qu'il n'est pas endommagé**. N'utilisez pas le stylo prérempli s'il semble endommagé ou si vous avez accidentellement laissé tomber le stylo prérempli.
- **N**'utilisez **pas** le stylo prérempli si le capuchon de l'aiguille est manquant ou s'il n'est pas bien fixé.
- Placez le stylo prérempli sur une surface propre et plane et laissez le stylo prérempli revenir à température ambiante pendant 45 minutes. Si le stylo prérempli n'atteint pas la température ambiante, cela pourrait rendre votre injection désagréable et prolonger la durée de l'injection.
- **N'**accélérez en aucun cas le processus de réchauffement, par exemple en utilisant un micro-ondes ou en plaçant le stylo prérempli dans de l'eau chaude.
- **Ne** laissez **pas** le stylo prérempli se réchauffer à la lumière directe du soleil.
- **Ne retirez pas le capuchon de l'aiguille pendant que votre stylo prérempli de Tuyory revient à température ambiante.**

- Tenez votre stylo prérempli de Tuyory avec le capuchon de l'aiguille vers le bas (**Voir Figure C**).

Figure C



- Regardez dans la zone transparente de la fenêtre. Vérifiez la solution dans le stylo prérempli de Tuyory (**Voir Figure C**). Elle doit être claire et incolore à jaune pâle. **N'**injectez **pas** Tuyory si la solution est trouble, décolorée ou contient des particules, car elle pourrait ne pas être utilisée en toute sécurité. Jetez le stylo prérempli dans un conteneur pour objets pointus et tranchants et prenez-en un nouveau.
- Lavez-vous soigneusement les mains à l'eau et au savon.

Étape 2. Choisissez et préparez le site d'injection

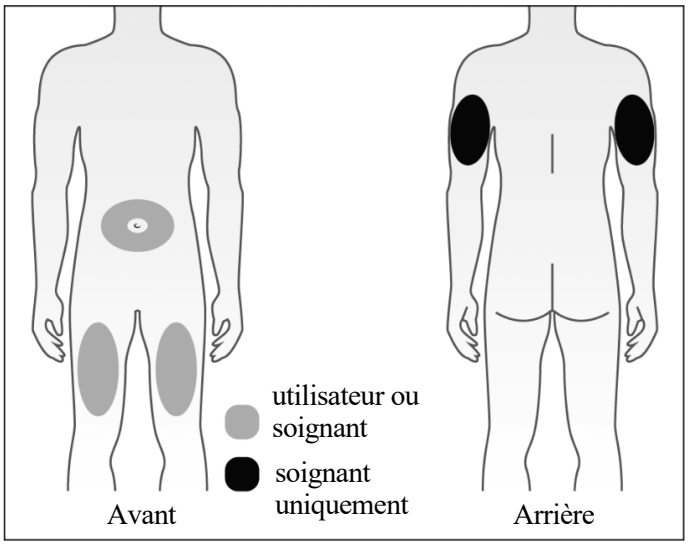
Choisissez un site d'injection

- Les sites d'injection recommandés sont l'avant de la cuisse ou l'abdomen, à l'exception de la zone de 5 cm autour du nombril (**Voir Figure D**).
- Si un soignant réalise l'injection, la face externe des bras peut également être utilisée. N'essayez pas de vous faire l'injection sur la face externe du bras vous-même (**Voir Figure D**).

Alternez de site d'injection

- Choisissez un site d'injection différent à chaque nouvelle injection, à au moins 2,5 cm de la zone que vous avez utilisée pour la dernière injection.
- N'injectez pas le médicament dans des grains de beauté, des cicatrices, des bleus ou dans des zones où la peau est sensible, rouge, dure ou abîmée.

Figure D



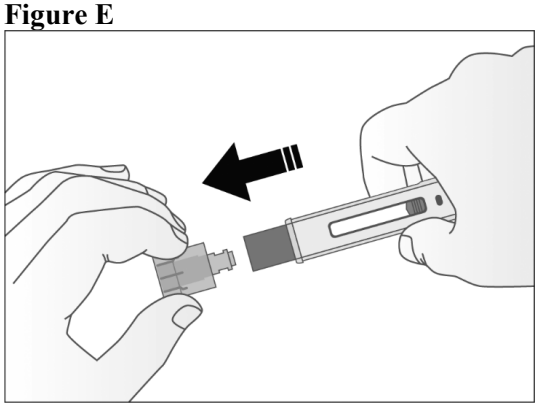
Préparer le site d'injection

- Nettoyez le site d'injection choisi en réalisant un mouvement circulaire avec le tampon imbibé d'alcool, et laissez-le sécher à l'air afin de réduire le risque d'infection. **Ne** touchez **pas** le site d'injection avant de réaliser l'injection.
- **Ne** ventilez **pas** ou **ne** soufflez **pas** sur la zone nettoyée.

Etape 3. Injectez Tuyory

- Tenez fermement le stylo prérempli de Tuyory d'une main. Tirez fermement sur le capuchon de l'aiguille avec l'autre main (**Voir Figure E**).
- **Ne** tournez **pas** le capuchon de protection. Retirez le capuchon de l'aiguille du stylo prérempli en tirant droit.
- Si vous ne pouvez pas retirer le capuchon de l'aiguille, demandez de l'aide à un soignant ou contactez votre professionnel de santé.

Figure E



Important : Ne touchez pas le dispositif de protection de l'aiguille qui se trouve à l'extrémité du stylo prérempli (il s'agit de l'endroit par lequel l'aiguille sort) (voir Figure A)

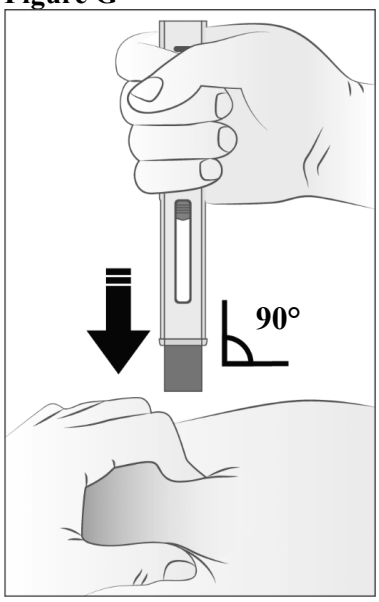
- Jetez le capuchon de protection dans un conteneur pour objets pointus et tranchants.
- Après avoir retiré le capuchon de protection, le stylo prérempli est prêt à l'emploi. Si le stylo prérempli n'est pas utilisé dans les 3 minutes suivant le retrait du capuchon de l'aiguille, le stylo prérempli doit être jeté dans un conteneur pour objets pointus et tranchants et un autre stylo prérempli doit être utilisé.
- Ne remettez jamais le capuchon de l'aiguille après l'avoir retiré.
- Tenez le stylo prérempli confortablement dans une main par la partie supérieure, de sorte que

vous puissiez voir la fenêtre de visualisation du stylo prérempli.

- Utilisez votre autre main pour pincer délicatement la zone de peau que vous avez nettoyée, afin de préparer un site d'injection ferme (**Voir Figure F**). Le stylo prérempli nécessite un site d'injection ferme pour être activé correctement.

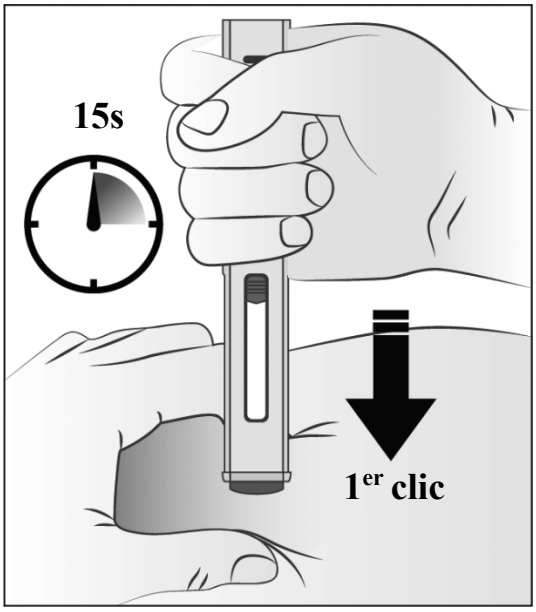
Figure F

Figure G



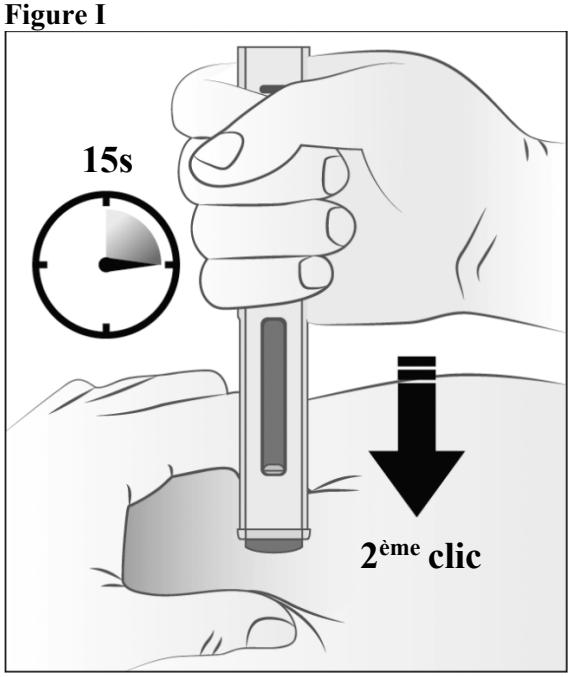
- Il est important de pincer la peau pour vous assurer que vous injectez bien le médicament sous la peau (dans le tissu graisseux) mais pas plus en profondeur (dans le muscle). L'injection dans le muscle pourrait être désagréable.
- Placez le dispositif de protection de l'aiguille du stylo prérempli contre le pli de peau avec un angle de 90° (**Voir Figure G**).
- Il est important d'utiliser le bon angle pour vous assurer que le médicament est administré sous la peau (dans le tissu adipeux), sinon l'injection pourrait être douloureuse et le médicament pourrait ne pas agir.
- Appuyez et maintenez fermement le dispositif de protection de l'aiguille avec un angle de 90° contre le pli de peau pour commencer l'injection. Un premier « clic » signale le début de l'injection. (**Voir Figure H**).

Figure H



- Continuez à pincer la peau tout en maintenant le stylo prérempli en place.
- **Ne** bougez **pas**, n'inclinez **pas**, **ne** tordez **pas** et **ne** tournez **pas** le stylo prérempli pendant l'injection.
- **Ne** modifiez **pas** l'angle d'injection une fois que l'aiguille a été insérée dans la peau. Modifier l'angle peut entraîner la déformation ou la rupture de l'aiguille. Une aiguille déformée ou cassée peut rester coincée dans le corps ou rester complètement sous la peau.
- Continuez à maintenir fermement le stylo prérempli contre la peau jusqu'à ce que le deuxième « clic » se produise et que l'indicateur bleu cesse de bouger et remplisse complètement la fenêtre de visualisation (**Voir Figure I**).
- Vérifiez que la fenêtre de visualisation est remplie par l'indicateur bleu avant de retirer le stylo de la peau.
- Retirez le stylo prérempli de la peau avec un angle de 90°. N'inclinez pas le stylo prérempli pendant le retrait (**Voir Figure J**).
- L'injection peut prendre jusqu'à **15 secondes**.

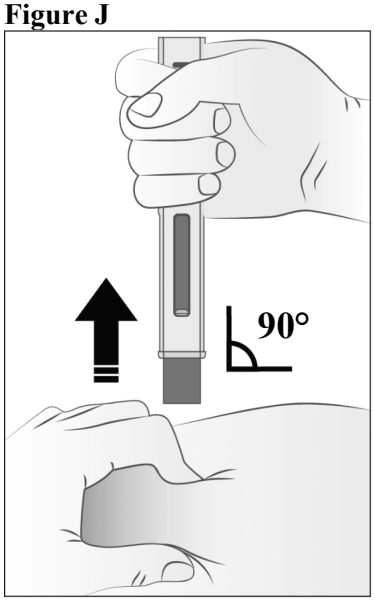
Figure I



L'injection est maintenant terminée. L'aiguille reste recouverte par le dispositif de protection de l'aiguille, qui permet de vous protéger contre les blessures par piqûre d'aiguille.

- Si la fenêtre n'est pas remplie par l'indicateur bleu, alors :
  - Il se peut que le dispositif de protection de l'aiguille ne soit pas bien verrouillé. Ne touchez pas le dispositif de protection de l'aiguille du stylo prérempli, car vous pourriez vous piquer avec l'aiguille. Si l'aiguille n'est pas recouverte, placez délicatement le stylo prérempli dans le conteneur pour objets pointus et tranchants afin d'éviter toute blessure avec l'aiguille.
  - Il se peut que vous n'ayez pas reçu la dose complète de Tuyory. N'essayez pas de réutiliser le stylo prérempli. Ne répétez pas l'injection avec un autre stylo prérempli. Contactez votre professionnel de santé pour obtenir de l'aide.

Figure J



Après l'injection

- Il peut y avoir un léger saignement au niveau du site d'injection. Vous pouvez appuyer sur le site d'injection à l'aide d'un coton ou d'une compresse.
- **Ne** frottez **pas** le site d'injection.
- Si nécessaire, vous pouvez recouvrir le site d'injection avec un petit pansement.

•

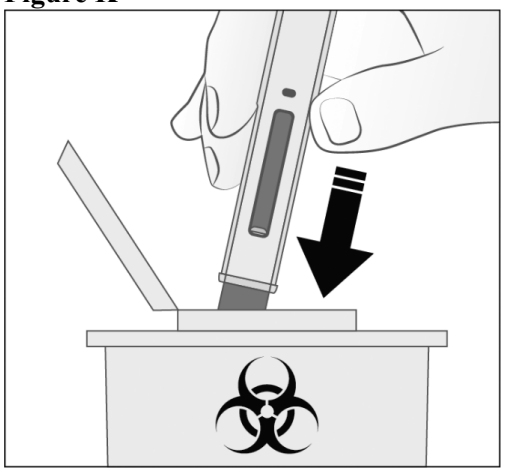
Étape 4. Jetez le stylo prérempli

- Le stylo prérempli de Tuyory ne doit pas être réutilisé.
- Placez le stylo prérempli utilisé dans votre conteneur pour objets pointus et tranchants (**Voir « Comment jeter les stylos préremplis usagés ? »**).
- **Ne** remettez **pas** le capuchon de l'aiguille sur le stylo prérempli.
- **Si votre injection est réalisée par une autre personne, cette personne doit également faire attention en retirant le stylo prérempli et en le jetant, pour éviter les blessures accidentelles par piqûre d'aiguille et le risque d'infection.**

Comment éliminer les stylos préremplis utilisés ?

- Placez le stylo prérempli de Tuyory utilisé et le capuchon de l'aiguille dans un conteneur pour objets pointus et tranchants immédiatement après utilisation **(voir figure K**).
- **Ne jetez pas (n'éliminez pas) le stylo prérempli et le capuchon de l'aiguille avec les ordures ménagères et ne les recyclez pas.**

Figure K



- Eliminez le conteneur pour objets pointus et tranchants rempli conformément aux instructions de votre professionnel de santé ou de votre pharmacien.
- Conservez le conteneur pour objets pointus et tranchants hors de la vue et de la portée des enfants.

Conservez les stylos préremplis de Tuyory et le conteneur pour objets pointus et tranchants hors de la vue et de la portée des enfants.

- Notez la date, l'heure et l'endroit précis du corps où vous avez réalisé l'injection. Il peut également être utile de noter toute question ou préoccupation concernant l'injection afin de pouvoir en parler avec votre professionnel de santé.

Conseils aux patients concernant les réactions d'hypersensibilité (également appelées anaphylaxie lorsqu'elles sont sévères)

Si vous présentez, à tout moment pendant ou après une injection de Tuyory, des symptômes tels qu'une éruption cutanée, des démangeaisons, des frissons, un gonflement du visage, des lèvres, de la langue ou de la gorge, une douleur thoracique, une respiration sifflante, des difficultés à respirer ou à avaler, ou si vous vous sentez étourdi ou sur le point de vous évanouir, consultez immédiatement un service d'urgence médicale.

Conseils aux patients concernant la reconnaissance précoce et la prise en charge des infections afin de limiter le risque d'infection grave

Soyez attentif aux premiers signes d'infection, notamment :

- douleurs musculaires ou courbatures, fièvre, frissons ;
- toux, gêne ou oppression thoracique, essoufflement ;
- rougeur, chaleur ou gonflement inhabituel de la peau ou d'une articulation ;
- douleur ou sensibilité abdominale et/ou modification du transit intestinal.

Si vous avez des questions ou des préoccupations au sujet de votre stylo prérempli de Tuyory, parlez-en à votre professionnel de santé qui connaît bien Tuyory.