

BROCHURE

destinée aux **professionnels de santé**

 **RoACTEMRA**[®]
tocilizumab

- Vous trouverez dans cette brochure des informations importantes sur les risques liés à l'utilisation de **RoActemra**[®], sur leur prévention et sur les modalités à mettre en œuvre pour assurer une prise en charge optimale de vos patients.
- Vous devez en informer les patients et/ou les parents/tuteurs et leur remettre :
 - La « Brochure destinée aux patients et aux parents/tuteurs » incluant la « Carte de surveillance du patient » pour les avertir de ces risques.
 - Le cas échéant le « Guide d'injection sous-cutanée pas-à-pas de **RoActemra**[®] destiné aux patients et aux parents/tuteurs ».
- Veuillez lire ces informations avec attention avant toute prescription de **RoActemra**[®] et vous référer au Résumé des Caractéristiques du Produit pour plus d'informations disponible sur la base de données publique des médicaments <http://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr> ou sur le site de Roche www.roche.fr

Par ailleurs, un « Guide d'administration de **RoActemra**[®] destiné aux professionnels de santé » est également à votre disposition et concerne les modalités pratiques d'injection sous-cutanée et de perfusion intraveineuse.

1) QUELLES SONT LES INFORMATIONS SUR LES RISQUES IMPORTANTS LIÉS À L'UTILISATION DE **RoActemra®** ?

- 1.1 INFECTIONS GRAVES
- 1.2 NEUTROPÉNIE
- 1.3 RÉACTIONS GRAVES D'HYPERSENSIBILITÉ
- 1.4 COMPLICATIONS DE DIVERTICULITE ET RISQUE DE PERFORATION GASTRO-INTESTINALE
- 1.5 HÉPATOTOXICITÉ

2) QUELLES SONT LES INFORMATIONS SUR LES AUTRES RISQUES LIÉS À L'UTILISATION DE **RoActemra®** ?

- 2.1 ANOMALIES BIOLOGIQUES
 - Thrombopénie et risque potentiel de saignement
 - Anomalies du bilan lipidique et risque cardio-vasculaire et cérébro-vasculaire
- 2.2 AFFECTIONS MALIGNES
- 2.3 TROUBLES DÉMYÉLINISANTS

3) LE SYNDROME D'ACTIVATION MACROPHAGIQUE chez les patients atteints d'arthrite juvénile idiopathique systémique

- 3.1 DIAGNOSTIC
- 3.2 INHIBITION DES RÉCEPTEURS DE L'IL-6 ET SAM

4) RECOMMANDATIONS GÉNÉRALES

5) NOTIFICATION DES EFFETS INDÉSIRABLES

6) INFORMATIONS COMPLÉMENTAIRES

1) QUELLES SONT LES INFORMATIONS SUR LES RISQUES IMPORTANTS LIÉS À L'UTILISATION DE RoActemra® ?

1.1 INFECTIONS GRAVES

RoActemra® est contre-indiqué lors d'infections sévères ou actives.

Des infections graves et parfois d'issue fatale ont été rapportées chez des patients recevant des immunosuppresseurs dont RoActemra®.

Ainsi **avant de prescrire RoActemra®**, vous devez prendre toutes les précautions nécessaires et interroger vos patients ou les parents/tuteurs pour savoir si le patient :

- A une infection ou présente des signes d'infection (fièvre, toux, céphalées, sensation de mal être...)
- Est traité pour une infection ou présente des antécédents d'infections chroniques ou récidivantes
- A une tuberculose ou a été en contact avec une personne ayant la tuberculose
- A eu ou a actuellement une hépatite virale ou toute autre pathologie hépatique
- A un zona ou toute autre infection cutanée avec plaies ouvertes
- A un diabète ou toute autre pathologie sous-jacente (par exemple pneumopathie interstitielle et fonction pulmonaire altérée) pouvant le prédisposer à une infection.

Avertissez vos patients et les parents/tuteurs du risque d'infections graves qui ont été rapportées chez des patients recevant des agents immunosuppresseurs dont RoActemra®, qui peut diminuer la résistance aux infections. Incitez-les à **consulter immédiatement un médecin si un symptôme quelconque suggérant une infection apparaît**, afin de procéder à une évaluation médicale rapide et à l'administration d'un traitement approprié.

Pendant le traitement par **RoActemra®**

- Il est recommandé de faire preuve de la plus grande vigilance afin de détecter de façon précoce les infections chez les patients recevant des traitements biologiques. En effet, les signes et les symptômes d'inflammation aiguë peuvent être atténués, du fait de la suppression de la réaction de phase aiguë. Les effets du **RoActemra®** 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.
- Si un patient développe une infection grave, **l'administration de RoActemra® doit être interrompue jusqu'à ce que celle-ci soit contrôlée.**

1.2 NEUTROPÉNIE

Le risque de neutropénie pourrait être plus élevé chez les patients précédemment traités par un anti-TNF.

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

L'instauration d'un traitement par **RoActemra®** n'est pas recommandée chez les patients présentant un nombre de neutrophiles $< 2000 \times 10^6/L$.

La poursuite du traitement n'est pas recommandée chez les patients présentant un nombre de neutrophiles $< 500 \times 10^6 /L$.

Pour toute information complémentaire concernant en particulier les adaptations posologiques en fonction du nombre de polynucléaires neutrophiles, merci de vous référer au RCP (sections 4.2 et 4.4).

1.3 RÉACTIONS GRAVES D'HYPERSENSIBILITÉ

Des réactions graves d'hypersensibilité y compris des réactions anaphylactiques ont été rapportées lors du traitement par **RoActemra®** en IV ou en SC. 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 **RoActemra®**, même lorsque ceux-ci ont reçu une prémédication par corticoïdes et antihistaminiques.

Une réaction anaphylactique d'évolution fatale a été rapportée lors d'un traitement par **RoActemra®** IV, après sa commercialisation.

Avertissez vos patients et les parents/tuteurs du risque de réactions d'hypersensibilité qui peuvent être sévères comme des chocs anaphylactiques. La plupart des réactions allergiques apparaissent pendant ou dans les 24 heures suivant l'administration de **RoActemra®** bien que les réactions allergiques puissent apparaître à tout moment.

Incitez-les à **consulter immédiatement un médecin si un symptôme quelconque suggérant une réaction allergique apparaît**, afin de procéder à une évaluation médicale rapide et à l'administration d'un traitement approprié.

Si votre patient est traité par voie sous-cutanée à domicile, et présente des symptômes suggérant une réaction allergique, **le patient ou le parent/tuteur ne doit pas injecter la dose suivante avant de l'avoir signalé au médecin ET d'avoir obtenu son accord pour l'administrer.**

Si votre patient est traité par **RoActemra®** par voie intra-veineuse : pendant la perfusion, surveillez le patient étroitement à la recherche des signes et symptômes d'hypersensibilité, dont l'anaphylaxie.

Si une réaction anaphylactique ou toute autre réaction grave d'hypersensibilité apparaît, l'administration de **RoActemra®** doit être immédiatement arrêtée et un traitement adapté mis en œuvre immédiatement et le traitement par **RoActemra®** doit être définitivement arrêté.

En dehors de ces situations graves, les effets habituels rapportés au cours de la perfusion ont été principalement des épisodes d'hypertension ; ceux rapportés au cours des 24 heures suivant la fin de la perfusion, ont été des céphalées et des réactions cutanées (rash, urticaire). Ces effets n'ont pas entraîné de modifications du traitement.

1.4 COMPLICATIONS DE DIVERTICULITE ET RISQUE DE PERFORATION GASTRO-INTESTINALE

Avant de prescrire **RoActemra®**, vous devez prendre toutes les précautions nécessaires et interroger les patients ou les parents/tuteurs pour savoir si le patient a un antécédent d'ulcère gastro-intestinal ou de diverticulite.

En effet, des complications de diverticulite à type de perforation diverticulaire ont été rapportées peu fréquemment chez les patients traités par **RoActemra®**.

Avertissez les patients et parents/tuteurs du risque de perforations gastro-intestinales qui peuvent être graves. Incitez-les à **consulter immédiatement un médecin si un symptôme quelconque suggérant une perforation gastro-intestinale (douleur abdominale persistante et sévère, hémorragie et/ou changement inexplicable du transit intestinal avec fièvre) apparaît**, afin de procéder à une évaluation médicale rapide et à l'administration d'un traitement approprié.

Pendant le traitement par **RoActemra®** : les patients manifestant des symptômes pouvant suggérer une diverticulite compliquée, doivent rapidement faire l'objet d'une évaluation afin d'identifier précocement une diverticulite qui peut être associée à une perforation gastro-intestinale, une péritonite purulente généralisée, une fistule et un abcès.

1.5 HÉPATOTOXICITÉ

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

Des augmentations transitoires ou intermittentes, légères à modérées, des transaminases hépatiques ont été rapportées fréquemment lors du traitement par **RoActemra®** (cf section 4.8 du RCP). Une augmentation de la fréquence de ces élévations a été observée lorsque des médicaments potentiellement hépatotoxiques (par exemple, MTX) ont été utilisés en association avec **RoActemra®**.

En fonction de l'état clinique, d'autres tests de la fonction hépatique notamment la bilirubine doivent être envisagés.

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 RoActemra® (cf section 4.8 du RCP). Ces lésions hépatiques graves sont survenues entre 2 semaines à plus de 5 ans après le début du traitement par RoActemra®. Des cas d'insuffisance hépatique ayant nécessité une transplantation hépatique ont été rapportés.

Pour toute information complémentaire concernant en particulier les adaptations posologiques en fonction du taux d'ALAT/ASAT, y compris les règles d'arrêt du traitement par RoActemra®, merci de vous référer au RCP (sections 4.2 et 4.4). En cas d'augmentation des ALAT ou ASAT > 3 à 5 x LSN, confirmée par des dosages répétés, le traitement par RoActemra® doit être interrompu.

2) QUELLES SONT LES INFORMATIONS SUR LES AUTRES RISQUES LIÉS À L'UTILISATION DE RoActemra® ?

2.1 ANOMALIES BIOLOGIQUES

• Thrombopénie et risque potentiel de saignement

L'instauration d'un traitement par RoActemra® doit être envisagée avec précaution chez les patients présentant des diminutions du nombre de plaquettes (< 100 000/µL).

Des diminutions du nombre de plaquettes sont survenues après un traitement par RoActemra® sans événements hémorragiques associés.

La poursuite du traitement n'est pas recommandée chez les patients présentant un nombre de plaquettes < 50 000/µL.

Pour toute information complémentaire concernant en particulier les adaptations posologiques en fonction du nombre de plaquettes, merci de vous référer au RCP (sections 4.2 et 4.4).

• Anomalies du bilan lipidique et risque cardio-vasculaire et cérébro-vasculaire

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 RoActemra®.

Chez la majorité des patients, il n'a pas été observé d'augmentation des indices d'athérogénicité.

Les augmentations des paramètres lipidiques ont répondu à un traitement par hypolipémiant.

En conséquence, il convient de réaliser un bilan sanguin complet avant de débiter un traitement par RoActemra® puis de faire un suivi des principaux paramètres biologiques selon la fréquence indiquée dans le tableau.

PARAMÈTRES	FRÉQUENCE – CONTRÔLE
NEUTROPHILES PLAQUETTES	<i>Indications adultes</i> : avant le traitement puis 4 à 8 semaines après le début du traitement. Puis conformément aux bonnes pratiques cliniques. <i>Indications pédiatriques</i> : avant le traitement puis avant la deuxième perfusion. Puis conformément aux bonnes pratiques cliniques.
ALAT/ASAT	<i>Indications adultes et pédiatriques</i> : avant le traitement puis toutes les 4 à 8 semaines, pendant les 6 premiers mois de traitement. Puis toutes les 12 semaines.
PARAMÈTRES LIPIDIQUES	<i>Indications adultes et pédiatriques</i> : avant le traitement puis 4 à 8 semaines après le début de traitement. Puis conformément aux recommandations de bonnes pratiques relatives à la prise en charge des dyslipidémies.

2.2 AFFECTIONS MALIGNES

Une vigilance est requise si votre patient a un **cancer** ou un **antécédent de cancer** : les médicaments immuno-modulateurs pourraient potentiellement augmenter le risque de développement d'une affection maligne.

2.3 AFFECTIONS DÉMYÉLINISANTES

Une vigilance est requise vis-à-vis des symptômes de maladie démyélinisante du système nerveux central (SNC). Le risque de démyélinisation du SNC avec **RoActemra®** est actuellement inconnu.

3) LE SYNDROME D'ACTIVATION MACROPHAGIQUE (SAM) chez les patients atteints d'arthrite juvénile idiopathique systémique (AJIs)

3.1 DIAGNOSTIC

Le SAM est une complication grave identifiée de l'Arthrite Juvénile Idiopathique systémique pouvant engager le pronostic vital.

Il n'y a actuellement aucun critère diagnostique universellement reconnu bien que des critères préliminaires aient été publiés ⁽¹⁾.

Le diagnostic différentiel du SAM est large en raison des anomalies variables et multisystémiques liées à cette complication et de la nature non-spécifique des signes cliniques les plus importants, qui incluent fièvre, hépatosplénomégalie et cytopénie. Par conséquent, il est souvent difficile d'en faire un diagnostic clinique rapide. Parmi les autres manifestations caractéristiques du SAM on trouve des anomalies neurologiques et des anomalies biologiques dont la baisse du fibrinogène.

La ciclosporine et les glucocorticoïdes se sont montrés efficaces pour traiter le SAM.

La sévérité de cette complication, menaçant le pronostic vital, associée à la difficulté fréquente de poser rapidement son diagnostic, nécessitent une vigilance appropriée et une prise en charge attentive des patients atteints d'AJIs.

3.2 INHIBITION DES RÉCEPTEURS DE L'IL-6 ET SAM

Dans les essais cliniques, **RoActemra®** n'a pas été étudié chez les patients pendant un épisode de SAM actif.

RoActemra® entraîne des modifications de certains paramètres biologiques (liées à l'inhibition de l'IL-6) qui sont similaires aux anomalies biologiques observées dans le SAM : baisse du nombre de leucocytes, de neutrophiles, de plaquettes, du fibrinogène et de la vitesse de sédimentation (toutes ces anomalies apparaissant plus particulièrement dans la semaine suivant l'administration de **RoActemra®**).

En revanche, le taux de ferritine diminue fréquemment avec l'administration de **RoActemra®** mais augmente souvent dans le SAM et peut, par conséquent, aider au diagnostic différentiel.

Dans un contexte d'inhibition de l'IL-6, certains signes cliniques caractéristiques du SAM (trouble du système nerveux central, hémorragie et hépatosplénomégalie) sont utiles pour poser le diagnostic, lorsqu'ils sont présents.

Le délai d'apparition des anomalies biologiques par rapport à l'administration de **RoActemra®**, associé à l'évaluation de l'état clinique du patient ainsi qu'à l'expérience du clinicien, doivent guider l'interprétation du tableau clinique et biologique en cas de suspicion de SAM.

4) RECOMMANDATIONS GÉNÉRALES

Avant d'administrer **RoActemra**[®], il est important de vérifier également si le patient a :

- Une **atteinte de la fonction rénale** : aucun ajustement posologique n'est nécessaire chez les patients présentant une insuffisance rénale légère. **RoActemra**[®] n'a pas été étudié chez les patients présentant une insuffisance rénale modérée à sévère. Chez ces patients, la fonction rénale devra être étroitement surveillée.
- Un ou des facteurs de **risques cardiovasculaires** tels qu'une hypertension artérielle et une hypercholestérolémie. Les patients présentant ces risques feront l'objet d'une prise en charge selon les recommandations en vigueur.
- **Tuberculose** : 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 **RoActemra**[®].
- **Vaccinations**
Les vaccins vivants et les vaccins vivants atténués ne doivent pas être administrés simultanément à un traitement par **RoActemra**[®], dans la mesure où la sécurité clinique n'a pas été établie. Il est recommandé que tous les patients soient à jour de leurs vaccinations conformément aux recommandations vaccinales en vigueur avant de débiter un traitement par **RoActemra**[®]. L'intervalle entre l'administration d'un vaccin vivant et le début du traitement par **RoActemra**[®] doit respecter les recommandations vaccinales en vigueur concernant les médicaments immunosuppresseurs.
- **Interactions médicamenteuses**
RoActemra[®] normalise l'expression des isoenzymes du CYP450 : CYP1A2, CYP2C9, CYP2C19 et CYP3A4. 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, l'effet du tocilizumab sur l'activité des enzymes du CYP450 peut persister plusieurs semaines après l'arrêt du traitement.

- **Grossesse et allaitement** :
 - Il n'existe pas de données suffisamment pertinentes concernant l'utilisation de **RoActemra**[®] chez la femme enceinte. Aussi les femmes en âge de procréer doivent utiliser une contraception efficace pendant le traitement et jusqu'à 3 mois après son arrêt. **RoActemra**[®] ne doit pas être utilisé pendant la grossesse sauf en cas de nécessité absolue.
 - On ignore si **RoActemra**[®] est excrété dans le lait maternel. Une décision concernant la poursuite ou l'interruption de l'allaitement ou la poursuite ou l'interruption du traitement par **RoActemra**[®] doit être prise en tenant compte du bénéfice de l'allaitement pour l'enfant et de l'intérêt de **RoActemra**[®] pour la patiente.
- Pour votre information, sachez que dans la « **Brochure destinée aux patients et aux parents/tuteurs** », il est recommandé par mesure de prudence d'attendre au moins 3 mois après la dernière administration de **RoActemra**[®] avant de débiter l'allaitement.
- **Utilisation en Pédiatrie** :
 - Le stylo pré-rempli 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 tolérance et l'efficacité de la formulation sous-cutanée de **RoActemra**[®] n'ont pas été établies chez les enfants de moins de 1 an. Aucune donnée n'est disponible.
 - AJIs : les patients doivent avoir un poids minimum de 10 kg afin de recevoir **RoActemra**[®] par voie sous-cutanée.

5) NOTIFICATION DES EFFETS INDÉSIRABLES

Déclarez immédiatement tout effet indésirable suspecté d'être dû à un médicament auprès de votre Centre Régional de Pharmacovigilance ou sur :

www.signalement-sante.gouv.fr

6) INFORMATIONS COMPLÉMENTAIRES

Pour obtenir des exemplaires des différents documents, vous pouvez contacter le Service d'Information Médicale de Roche.

INFORMATION MÉDICALE ROCHE

Tél. : 01 47 61 47 61

E-mail : paris.imp@roche.com

Cette brochure ainsi que les autres documents développés dans le cadre du plan de gestion des risques de **RoActemra**® peuvent être téléchargés à l'adresse Roche suivante : pgr.roche.fr

Roche

4, cours de l'île Seguin

92650 Boulogne Billancourt cedex

www.roche.fr