

RECOMMANDATIONS PRATIQUES

Dénomination Commune Internationale :

TOCILIZUMAB

Nom commercial :

ROACTEMRA®



OMEDIT IDF 2018

Version : 19

Création : Novembre 2009

Révision : Juillet 2018

**Classe pharmacothérapeutique : Immunosuppresseurs, Inhibiteurs de l'interleukine 6,
Code ATC : L04AC07.**



Lettre de l'ANSM aux professionnels de santé :

⇒ **15/12/2010** : Risque de réaction anaphylactique associée au Tocilizumab

MOTIFS DE SURVEILLANCE/PGR (MAJ site ANSM 18/06/2013)

- ☞ Infections graves
- ☞ Réactions d'hypersensibilité sévères
- ☞ Risques de diverticulite, de perforation gastro-intestinale...
- ☞ Risques potentiels d'augmentation des transaminases hépatiques, d'hépatotoxicité, d'augmentation des paramètres lipidiques, d'anomalies hématologiques : neutropénies et thrombopénies, d'affections démyélinisantes aiguës centrales, de pathologies malignes, d'immunogénicité
- ☞ Risque potentiel lié à la restauration de l'activité du CYP 450
- ☞ Risque potentiel d'immunogénicité et sur le développement squelettique chez l'enfant

MAJ 07/2018 EXTRAITS EPAR - Source : EMA - révision 23 du 30/05/2018
ANSM Ex-RTU (Début : 07/04/2014 – Fin : 19/12/2016): Castleman inflammatoire

MODALITES DE PRESCRIPTION

LISTE I

- Médicament réservé à l'usage hospitalier (IV)
- Prescription initiale hospitalière annuelle (SC)
- Prescription réservée aux spécialistes en pédiatrie, en rhumatologie ou en médecine interne;
- Médicament nécessitant une surveillance particulière pendant le traitement.
- Médicament d'exception (SC)
- Une Carte surveillance patient est à remettre aux patients traités par Roactemra®.

POSOLOGIE ET MODALITÉS D'ADMINISTRATION

► Carte de Surveillance du Patient à remettre à tous les patients traités par RoActemra®.

Indication	Voie adm	Posologie		Surveillance particulière / Commentaire
Polyarthrite rhumatoïde (PR)	IV	8mg/kg une fois toutes les 4 semaines		- Des doses >800 mg par perfusion ne sont pas recommandées si poids supérieur à 100 kg. - Posologies > 1,2 g non évaluées dans études cliniques.
	SC	162 mg Une fois par semaine		- Respecter la fréquence d'administration (une fois par semaine) - Passage forme IV à forme SC : première administration sous-cutanée à la date prévue de la prochaine dose IV, sous la surveillance d'un professionnel de santé qualifié.
Arthrite juvénile idiopathique (AJI) systémique	IV	≥ 30 kg	8 mg/kg toutes les 2 semaines	La dose doit être calculée en fonction du poids du patient à chaque administration.

RECOMMANDATIONS PRATIQUES



(à partir de 2 ans)		< 30 kg	12 mg/kg toutes les 2 semaines	La dose ne sera modifiée qu'en cas de variation significative du poids du patient au cours du temps.
AJI polyarticulaire (à partir de 2 ans)	IV	≥ 30 kg	8 mg/kg toutes les 4 semaines	
		< 30 kg	10 mg/kg toutes les 4 semaines	
	SC	≥ 30 kg	162mg toutes les 2 semaines	La dose ne sera modifiée qu'en cas de variation significative du poids du patient au cours du temps.
		< 30 kg	162mg toutes les 3 semaines	
Artérite à Cellules Géantes (ACG)	SC	162 mg Une fois par semaine		<ul style="list-style-type: none"> - Associer à une corticothérapie dégressive - Monothérapie à envisager <ul style="list-style-type: none"> ➔ après arrêt dégressif des corticoïdes ➔ pas pour traiter une rechute aiguë - Réévaluer la poursuite du traitement au-delà de 52 semaines

Pour mémoire : Ex-Recommandation Temporaire d'Utilisation (fin 19/12/2016)

Maladie de Castleman	8 mg/kg en IV toutes les 2 semaines	<ul style="list-style-type: none"> - Ne pas dépasser 800 mg si poids ≥ 100 kg. - Rythme d'administration des perfusions réévalué en fonction de la réponse thérapeutique après une période initiale de traitement de 3 mois. Espacement possible des perfusions toutes les 3 semaines, puis ultérieurement toutes les 4 semaines
-----------------------------	--	---

❖ ADAPTATIONS POSOLOGIQUES

Population	Posologie	Commentaire
IR	Aucun ajustement posologique nécessaire chez les patients présentant une IR : - légère pour la voie IV - légère à modérée pour la voie SC	Absence d'étude chez les patients présentant une IR : - modérée à sévère pour la voie IV - sévère pour la voie SC → Surveillance étroite chez ces patients.
IH	Absence d'étude → aucune recommandation posologique proposée.	
Patients âgés (> 65 ans)	Aucun ajustement posologique nécessaire	

➤ **Patients atteints de PR** (voies IV ou SC) et **ACG** (voie SC uniquement)

▪ **Anomalies des enzymes hépatiques**

Transaminases à contrôler toutes les 4 à 8 semaines pendant les 6 premiers mois puis tous les 3 mois

Valeur des ALAT / ASAT	Conduite à tenir	
	Voie IV	Voie SC

RECOMMANDATIONS PRATIQUES



> 1 à 3 x la limite supérieure de la normale (LSN)	<ul style="list-style-type: none"> - Modifier la dose du MTX associé, si approprié - Si augmentations persistantes dans cet intervalle, réduire la posologie à 4 mg/kg ou interrompre le traitement jusqu'à normalisation des ALAT ou ASAT - Réinstaurer le traitement à la posologie de 4 mg/kg ou 8 mg/kg, en fonction de l'état clinique 	<ul style="list-style-type: none"> - Modifier la dose du DMARD (PR) ou des immunomodulateurs (ACG) associés, si approprié. - Si augmentations persistantes, réduire la fréquence des injections à une injection toutes les 2 semaines ou interrompre le traitement jusqu'à normalisation de l'ALAT ou de l'ASAT - Réinstaurer le traitement avec une injection par semaine ou toutes les 2 semaines, en fonction de l'état clinique
> 3 à 5 x LSN	<ul style="list-style-type: none"> - Interrompre le traitement jusqu'à ce que les transaminases soient < 3 x LSN puis suivre les recommandations décrites ci-dessus pour valeurs > 1 à 3 x LSN. - Si augmentations persistantes > 3 x LSN, arrêter le traitement. 	
> 5 x LSN	Arrêter le traitement	

▪ Diminution du nombre de neutrophiles

A contrôler 4 à 8 semaines après le début du traitement, puis selon les pratiques cliniques en vigueur
Instauration du traitement non **recommandée** si nombre de neutrophiles **inférieur à 2 000 x 10⁶/l**.

Nombre de neutrophiles (cellules x 10 ⁶ /l)	Conduite à tenir	
	Voie IV	Voie SC
> 1000	Maintenir la dose recommandée	
500 < neutrophiles < 1000	Interrompre le traitement	
	<ul style="list-style-type: none"> - Quand neutrophiles > 1000 x 10⁶/l, réinstaurer le traitement à la posologie de 4 mg/kg et l'augmenter à 8 mg/kg, si l'état clinique le permet. 	<ul style="list-style-type: none"> - Quand neutrophiles > à 1000 x 10⁶/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

A contrôler 4 à 8 semaines après le début du traitement, puis selon les pratiques cliniques en vigueur

Numération plaquettaire (cellules /µl)	Conduite à tenir	
	Voie IV	Voie SC
50 000 < plaquettes < 100 000	Interrompre le traitement	
	<ul style="list-style-type: none"> - Quand plaquettes > 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. 	<ul style="list-style-type: none"> - Quand plaquettes > 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 d'AJI systémique (IV) ou polyarticulaire (IV et SC)

▪ Anomalies des enzymes hépatiques

Transaminases à contrôler lors de la 2^{ème} administration puis selon les pratiques cliniques en vigueur

RECOMMANDATIONS PRATIQUES



Valeur des ALAT / ASAT	Conduite à tenir
> 1 à 3 x la limite supérieure de la normale (LSN)	Modifier la dose du MTX associé, si approprié. Si augmentations persistantes dans cet intervalle, interrompre le traitement jusqu'à la normalisation des ALAT/ASAT.
> 3 à 5 x LSN	Modifier la dose du MTX associé, si approprié. Interrompre le traitement jusqu'à ce que les transaminases soient inférieures à 3 x LSN puis suivre les recommandations décrites ci-dessus pour les valeurs > 1 à 3 x LSN.
> 5 x LSN	Arrêter le traitement*

▪ **Diminution du nombre de neutrophiles**

A contrôler lors de la 2^{ème} administration puis selon les pratiques cliniques en vigueur

Nombre de neutrophiles (cellules x 10 ⁶ /l)	Conduite à tenir
> 1000	Maintenir la dose recommandée.
500 < neutrophiles < 1000	Interrompre le traitement. Lorsque les neutrophiles sont >1000 x 10 ⁶ /l, réinstaurer le traitement.
< 500	Arrêter le traitement*

▪ **Diminution du nombre de plaquettes**

A contrôler lors de la 2^{ème} administration puis selon les pratiques cliniques en vigueur

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

* Dans l'AJI, la décision d'interrompre le traitement par tocilizumab en raison d'une anomalie des paramètres biologiques doit être basée sur l'évaluation médicale au cas par cas des patients.

MISES EN GARDE SPECIALES ET PRECAUTIONS D'EMPLOI

Précaution d'emploi	Conduite à tenir	Remarque particulière
Infections	Pas d'instauration de traitement si infections actives. → Si infection grave, interrompre le traitement jusqu'à ce que celle-ci soit contrôlée.	<ul style="list-style-type: none"> Toutes les précautions nécessaires doivent être prises avant d'utiliser RoActemra® chez des patients présentant des antécédents d'infections chroniques ou récidivantes ou des pathologies sous-jacentes (ex : diverticulite, diabète et pneumopathie interstitielle) prédisposant aux infections. Grande vigilance vis-à-vis de la détection précoce des infections graves (les signes d'inflammation aiguë pouvant être atténués). Informer les patients (dont jeunes enfants atteints et les parents/tuteurs) de contacter immédiatement leur médecin si un symptôme quelconque suggérant une infection se manifeste.

RECOMMANDATIONS PRATIQUES



Tuberculose	<p>Avant instauration du traitement :</p> <ul style="list-style-type: none"> • Dépistage de la tuberculose • Traitement des patients présentant une tuberculose latente 	<p>Dépistage → attention aux faux-négatifs (tests dermiques à la tuberculine et sanguins de détection d'interféron gamma) en particulier chez les patients sévèrement malades ou immunodéprimés.</p> <p>Information des patients sur la nécessité de consulter un médecin si des signes ou des symptômes évoquant une tuberculose (toux persistante, amaigrissement/perte de poids, fébricule) apparaissent pendant ou après le traitement.</p>
Réactivations virales (VHB...)	Des réactivations virales (ex : hépatite B) ont été rapportées sous biothérapies prescrites dans le cadre d'une PR. Les patients présentant ou ayant un antécédent d'hépatite virale ont été exclus des essais cliniques.	
Complications de diverticulite	<p>Utiliser avec précaution chez les patients présentant des ATCD d'ulcération intestinale ou de diverticulite.</p>	Les patients manifestant des symptômes pouvant suggérer une diverticulite compliquée (ex : douleur abdominale, hémorragie et/ou trouble inexplicé du transit intestinal avec fièvre) doivent rapidement faire l'objet d'une évaluation afin d'identifier précocement une diverticulite, qui peut être associée à une perforation gastro-intestinale.
Réactions d'hypersensibilité	<p>Arrêt immédiat de la perfusion et arrêt définitif du traitement si une réaction anaphylactique ou toute autre réaction grave d'hypersensibilité / réaction grave liée à la perfusion apparaît.</p>	
Paramètres lipidiques	<p>Evaluation des paramètres lipidiques 4 à 8 semaines après le début du traitement.</p>	
Affections neurologique	Prudence vis-à-vis de symptômes de maladie démyélinisante du système nerveux central (SNC)	Risque de démyélinisation du SNC avec Roactemra® inconnu.
Vaccinations	<p>Ne pas administrer simultanément avec les vaccins vivants et les vaccins vivants atténués</p>	Il est recommandé que tous les patients, particulièrement les patients âgés et les patients pédiatriques , soient à jour de leurs vaccinations conformément aux recommandations vaccinales en vigueur avant de débiter un traitement. 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 MEDICAMENTEUSES

Sources : EMA/EPAR et [ANSM/ thésaurus des IAM \(maj 03/2018\)](#)

+ Vaccins vivants atténués	
Risque de maladie vaccinale généralisée, éventuellement mortelle.	Association déconseillée
+ Médicaments métabolisés par les CYP 450 3A4, 1A2 ou 2C9 (ex : méthylprednisolone, dexaméthasone, atorvastatine, inhibiteurs calciques, théophylline, warfarine, phénytoïne, ciclosporine ou benzodiazépines)	
L'expression des isoenzymes hépatiques du CYP 450 est supprimée par des cytokines, comme l'IL-6, qui stimulent l'inflammation chronique. Par conséquent, l'expression des isoenzymes du CYP 450 peut être restaurée lors de la mise en place d'un traitement entraînant	Précaution d'emploi Lors de l' instauration ou de l' interruption d'un traitement par tocilizumab, les patients recevant

RECOMMANDATIONS PRATIQUES



Dénomination Commune Internationale :

TOCILIZUMAB

Nom commercial :

ROACTEMRA®



OMEDIT IDF 2018

Version : 19

Création : Novembre 2009

Révision : Juillet 2018

une inhibition puissante des cytokines, comme tocilizumab.

Dans une étude conduite chez des patients atteints de PR, les concentrations de simvastatine (CYP 3A4) ont diminué de 57 %, une semaine après l'administration d'une dose unique de tocilizumab.

ces médicaments nécessitent des **ajustements individuels.**

Compte tenu de sa $t_{1/2}$, l'effet du tocilizumab sur l'activité des enzymes du CYP450 peut persister plusieurs semaines après l'arrêt du traitement

FERTILITE - GROSSESSE / ALLAITEMENT

Pas de donnée spécifique disponible sur le [CRAT le 23/07/2018](#)

	Conduite à tenir	Niveau de preuve
Femmes en âge de procréer	CONTRACEPTION EFFICACE pendant le traitement et jusqu'à 3 mois après son arrêt	
Grossesse	<p>Administration déconseillée Ne pas utiliser pendant la grossesse à moins d'une nécessité absolue.</p>	<p>Chez l'animal : augmentation du risque d'avortement spontané / de mortalité embryonnaire et fœtale à des doses élevées. Chez l'Homme : Pas de données pertinentes chez la femme</p>
Allaitement	<p>Administration déconseillée <i>La poursuite ou l'interruption de l'allaitement ou la poursuite ou l'interruption du traitement par RoActemra doit être prise en tenant compte du bénéfice de l'allaitement pour l'enfant et de l'intérêt de RoActemra pour la mère.</i></p>	<p>Chez l'animal et l'Homme : absence d'étude</p>
Fertilité	Les données non cliniques disponibles ne suggèrent pas d'effet.	