

Actemra®

ROCHE

OEMéd**Composition**

Principe actif: tocilizumab, produit à partir de cellules CHO (Chinese Hamster Ovary) modifiées par génie génétique.

Excipients: saccharose, polysorbate 80, phosphate disodique dodécahydrate, phosphate monosodique dihydrate, eau pour injections.

Forme galénique et quantité de principe actif par unité

Solution à diluer pour perfusion.

Un flacon de 4 ml contient 80 mg de tocilizumab (20 mg/ml)

Un flacon de 10 ml contient 200 mg de tocilizumab (20 mg/ml)

Un flacon de 20 ml contient 400 mg de tocilizumab (20 mg/ml).

Indications/Possibilités d'emploi

Traitement de la polyarthrite rhumatoïde de forme modérée à sévère chez les patients adultes n'ayant pas présenté une réponse suffisante au traitement par DMARD ou par inhibiteurs du facteur de nécrose tumorale (TNF). Actemra peut être utilisé en monothérapie ou en combinaison avec du méthotrexate (MTX) et/ou d'autres DMARD usuels.

Posologie/Mode d'emploi

Le traitement par Actemra doit être administré sous la surveillance d'un médecin ayant l'expérience de la prise en charge de patients souffrant de polyarthrite rhumatoïde active.

Adultes

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

Actemra devrait être administré sous conditions d'asepsie stricte par du personnel médical qualifié, après dilution dans une solution stérile et apyrogène de chlorure de sodium 0,9% (w/v) pour un volume total de 100 ml.

Instructions posologiques particulières**Utilisation chez les enfants et les adolescents**

Actemra ne devrait pas être utilisé chez les enfants et les adolescents de moins de 18 ans, car sa sécurité d'emploi et son efficacité n'ont pas fait l'objet d'études chez les enfants et les adolescents.

Utilisation chez des patients âgés

Aucun ajustement de la dose n'est nécessaire.

Patients avec insuffisance rénale

Aucun ajustement de la dose n'est nécessaire.

Patients avec insuffisance hépatique

Actemra n'a pas été étudié chez les patients avec insuffisance hépatique. Pour cette raison, il n'existe pas de recommandation posologique (voir aussi la rubrique «Mises en garde et précautions»).

Contre-indications

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

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

Mises en garde et précautions**Infections**

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

Une surveillance thérapeutique pour reconnaître à temps une infection sévère est recommandée, car les signes et les symptômes d'une inflammation aiguë peuvent être peu marqués. Il convient d'aviser les patients qu'ils doivent prendre contact sans tarder avec leur médecin en cas de survenue de symptômes suggérant une infection, afin que les investigations nécessaires soient entreprises sans délai et qu'un traitement adéquat puisse être instauré.

Immunosuppression

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

Tuberculose

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

Réactions d'hypersensibilité

Des réactions anaphylactiques ou d'autres réactions d'hypersensibilité sévères ont été constatées chez 0,3% des patients. Celles-ci ont été observées après 2 à 5 perfusions. Il convient de s'assurer avant l'administration d'Actemra que le traitement habituellement indiqué en cas de réaction anaphylactique est disponible et à portée de main.

Hépatopathie active et insuffisance hépatique

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

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

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

Les taux des transaminases devraient être contrôlés 4 à 8 semaines après le début du traitement, puis aussi souvent que le médecin traitant le juge utile.

En cas d'ALAT ou d'ASAT >1 bis 3× ULN, il est recommandé de procéder à un ajustement de la dose des DMARD tels que MTX, léflunomide ou sulfasalazine administrés en même temps qu'Actemra. En cas d'augmentation supérieure à 1 à 3× ULN persistante malgré ces mesures, un ajustement de la dose d'Actemra devra être entrepris afin d'obtenir la normalisation des taux d'ALAT/ASAT.

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

Réactivation d'une hépatite B

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

Vaccinations préventives

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

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

Influence sur le diagnostic sérologique des infections

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

Effets sur la numération/formule sanguine

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

Chez les patients présentant un faible nombre de granulocytes neutrophiles ou de thrombocytes (c'est-à-dire nombre absolu de neutrophiles <2× 10⁹/l resp. nombre de thrombocytes <100× 10³/µl), le traitement par Actemra doit être instauré avec prudence. Le traitement est déconseillé chez les patients avec un nombre absolu de neutrophiles <0,5× 10⁹/l ou un nombre de thrombocytes <50× 10³/µl.

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

Lorsque la numération des neutrophiles devient inférieure à 1× 10⁹/l mais reste supérieure à 0,5× 10⁹/l, le traitement devrait être interrompu. Dès que la numération des neutrophiles sera redevenue supérieure à 1× 10⁹/l, le traitement par Actemra pourra être repris à la posologie réduite de 4 mg/kg de poids corporel. Le retour à la dose de 8 mg/kg de poids corporel n'est recommandé que lorsque le tableau clinique le permet.

Lorsque la numération des thrombocytes devient inférieure à 100× 10³/µl mais reste supérieure à 50× 10³/µl, le traitement devrait être interrompu. Dès que la numération des thrombocytes sera redevenue supérieure à 100× 10³/µl, le traitement par Actemra pourra être repris à la posologie réduite de 4 mg/kg de poids corporel. Le retour à la dose de 8 mg/kg de poids corporel n'est recommandé que lorsque le tableau clinique le permet.

Affections malignes

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

Risques cardiovasculaires

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

Activation du système du complément

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

Interactions

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

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

La synthèse de l'enzyme CYP450 est réprimée par les cytokines qui stimulent l'inflammation chronique. De ce fait, on peut s'attendre à ce que tout médicament ayant un puissant effet anti-inflammatoire tel qu'Actemra soit à même de normaliser la production de l'enzyme CYP450. Il s'agit d'une manifestation cliniquement pertinente lorsque des substrats de CYP450 à faible index thérapeutique, pour lesquels la posologie est ajustée au cas par cas, sont concernés. A l'instauration du traitement par Actemra, il convient de tenir compte de cet effet chez les patients traités par de tels médicaments (par exemple la warfarine) ou de surveiller la concentration d'un tel médicament (ciclosporine), et d'ajuster la dose individuelle du médicament en fonction des besoins.

Grossesse/Allaitement

Grossesse

Il n'existe pas de données suffisantes concernant l'utilisation d'Actemra chez les femmes enceintes. En expérimentation animale, le risque d'avortement/décès spontané de l'embryon ou du fœtus était augmenté en cas de doses élevées. Le risque potentiel pour l'être humain n'est pas connu.

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

Allaitement

On ne sait pas si Actemra passe dans le lait maternel.

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

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

Effets indésirables

En tout, 3 728 patients ont reçu au moins une dose d'Actemra, soit de 4 mg/kg, soit de 8 mg/kg de poids corporel. Les effets indésirables les plus fréquemment signalés (chez $\geq 5\%$ des patients sous monothérapie ou sous traitement combiné avec des DMARD usuels) étaient des infections des voies respiratoires supérieures, des rhinopharyngites, des céphalées, une hypertension et une augmentation de l'alanine-aminotransférase (ALAT). Les effets indésirables ont été classés par type d'organe et fréquence et répartis entre les catégories suivantes: très fréquents ($\geq 1/10$); fréquents ($\geq 1/100$ à $< 1/10$); occasionnels ($\geq 1/1'000$ à $< 1/100$).

Troubles du système immunitaire

Occasionnel: réactions anaphylactiques.

Infections et infestations

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

Fréquentes: Herpes simplex bucco-labial, zona.

Troubles de la circulation sanguine et lymphatique

Fréquentes: leucopénie, neutropénie.

Troubles du métabolisme et de la nutrition

Fréquent: hypercholestérolémie.

Occasionnel: hypertriglycéridémie.

Troubles du système nerveux

Fréquentes: céphalées, vertiges.

Troubles fonctionnels vasculaires

Fréquent: hypertension artérielle.

Troubles gastro-intestinaux

Fréquentes: stomatite, gastrite.

Occasionnel: diverticulite.

Troubles hépato-biliaires

Fréquent: augmentation des transaminases.

Occasionnel: augmentation de la bilirubine totale.

Troubles cutanés et des tissus sous-cutanés

Fréquentes: cellulite, éruption, prurit.

Occasionnel: urticaire.

Immunogénicité

Des anticorps dirigés contre le tocilizumab ont été observés dans 1,4% des cas et des anticorps neutralisants dans 1% des cas, ces derniers n'ayant eu aucune influence sur l'efficacité.

Surdosage

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

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

Propriétés/Effets

Code ATC: L04AC07

Mécanisme d'action

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

Le tocilizumab se lie aussi bien aux récepteurs solubles qu'aux récepteurs liés aux membranes de l'IL-6 (sIL-6R et mIL-6R) et inhibe la transmission des signaux. L'IL-6 est une cytokine pléiotrope pro-inflammatoire produite par de nombreuses cellules dont les cellules T et B, les lymphocytes, les monocytes et les fibroblastes. L'IL-6 intervient dans différents processus physiologiques tels que l'activation des cellules T, le déclenchement de la sécrétion des Ig par les cellules B, le déclenchement de la synthèse des protéines hépatiques de la phase aiguë et la stimulation de l'hématopoïèse. L'IL-6 joue un rôle dans la pathogenèse d'affections telles que les réactions inflammatoires, l'ostéoporose et les néoplasies.

Pharmacodynamie

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

Efficacité clinique

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

Le critère de jugement principal était le score ACR20 (amélioration de 20% selon les critères de l'American College of Rheumatology). Les critères de jugement secondaires étaient l'ACR50, l'ACR70 et l'ACRn, le Disease Activity Score DAS28 ainsi que les critères EULAR, auxquels s'ajoutaient, dans certaines études, la qualité de vie. Le nombre total de patients traités par Actemra s'élevait à 1406, et celui des patients bénéficiant d'un traitement de fond par un DMARD de 1010.

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

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

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

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

On ne dispose encore d'aucunes données sur les modifications radiologiques.

Plusieurs études sur le traitement d'enfants et d'adolescents atteints de polyarthrite chronique juvénile ont déjà été menées. Aucune recommandation claire quant à la posologie dans cette indication ne peut toutefois être émise à ce jour.

Pharmacocinétique**Absorption**

Après perfusion intraveineuse, l'élimination du tocilizumab de la circulation est biphasique. Les paramètres suivants sont valables pour le tocilizumab administré à raison d'une dose de 8 mg/kg de poids corporel toutes les quatre semaines: AUC moyenne (\pm SD) en steady state de $35'000 \pm 15'500$ h \times μ g/ml, C_{min} 9,74 \pm 10,5 μ g/ml et C_{max} 183 \pm 85,6 μ g/ml. Les taux d'accumulation étaient faibles, 1,22 pour l'AUC et 1,06 pour la C_{max} . Le taux d'accumulation pour la C_{min} (2,35) était plus élevé (en raison de la part plus élevée de la clairance non linéaire à faibles concentrations). Le steady state a été atteint après la première application pour la C_{max} , après 8 semaines pour l'AUC et après 20 semaines pour la C_{min} .

Distribution

Le volume de répartition en steady state est de 6,4 l.

Elimination

La clairance est dépendante de la concentration. La clairance linéaire est estimée à 12,5 ml/h. Aux faibles concentrations, la clairance non linéaire joue un rôle plus important. Dès que la clairance non linéaire à fortes concentrations de tocilizumab est saturée, c'est essentiellement la clairance linéaire qui détermine la clairance.

La demi-vie d'élimination ($t_{1/2}$) du tocilizumab est dépendante de la concentration. Au steady state lors de l'administration mensuelle de 8 mg/kg de poids corporel, la $t_{1/2}$ effective, lorsque les concentrations diminuaient, avait raccourci entre deux doses, passant de 14 à 8 jours.

Cinétique pour certains groupes particuliers de patients

Fonction rénale perturbée

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

Fonction hépatique perturbée

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

Enfants et adolescents

La pharmacocinétique du tocilizumab a été étudiée dans le cadre d'essais cliniques menés chez des patients pédiatriques atteints d'arthrite juvénile idiopathique. Chez les enfants de plus de 7 ans et chez les adolescents, la pharmacocinétique après administration intraveineuse de 8 mg/kg toutes les 2 ou 4 semaines était comparable à celle des adultes. La clairance systémique était comprise entre 0,2 et 0,3 ml/h/kg, la durée de demi-vie était de l'ordre de 4 à 6 jours. Les données disponibles concernant les enfants de moins de 7 ans sont insuffisantes.

Données précliniques

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

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

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

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

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

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

Remarques particulières

Incompatibilités

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

Stabilité

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

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

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

Remarques particulières concernant le stockage

Conserver à 2–8 °C (au réfrigérateur).

Ne pas surgeler.

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

Remarques concernant la manipulation

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

- 1) Prélevez sous conditions d'asepsie, à l'aide d'une seringue à usage unique, la quantité d'Actemra nécessaire (0,4 ml/kg de poids corporel) dans un ou plusieurs flacons non entamés. Le reliquat de médicament dans le flacon doit être jeté.
- 2) Avec une autre seringue à usage unique, prélevez dans une poche pour perfusion de 100 ml contenant une solution apyrogène de chlorure de sodium 0,9% (w/v) une quantité équivalente à la quantité d'Actemra et jetez-la.
- 3) Toujours sous conditions d'asepsie, introduisez la quantité d'Actemra prélevée auparavant dans la poche pour perfusion de 100 ml. La préparation ainsi obtenue contient désormais la quantité originalement prélevée de tocilizumab dans un volume total de 100 ml de solution de chlorure de sodium 0,9%.
- 4) Afin de bien mélanger la solution, retournez avec précaution la poche pour perfusion pour éviter la formation de mousse.
- 5) Les médicaments destinés à l'administration par voie parentérale devraient faire l'objet d'un contrôle visuel à la recherche de particules ou de modifications de la coloration.

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

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

Numéro d'autorisation

58868 (Swissmedic).

Titulaire de l'autorisation

Roche Pharma (Suisse) SA, 4153 Reinach.

Mise à jour de l'information

Novembre 2008.

Ce texte a été approuvé par les autorités et sa publication a été officiellement accordée à la société Documed SA. © Copyright 2008 by Documed SA. Toute utilisation et reproduction sans autorisation est illicite. [15.12.2008]