



Brochure pour les professionnels de santé



Avtozma® 20 mg/mL
solution à diluer pour perfusion

Disponible en 3 dosages :
80mg/4mL ; 200mg/10mL
et 400mg/20mL



Avtozma® 162 mg
solution injectable en stylo prérempli



Avtozma® 162 mg
solution injectable en seringue préremplie

SC : sous-cutanée - IV : intraveineux

Pour plus d'informations sur AVTOZMA®, veuillez consulter le RCP disponible sur le site de l'EMA
https://www.ema.europa.eu/fr/documents/product-information/avtozma-epar-product-information_fr.pdf

Document diffusé sous l'autorité de l'ANSM - Mai 2025 - Version 1.0

Risques importants liés à AVTOZMA®

Cette section décrit les recommandations de minimisation et de prévention des risques importants de AVTOZMA® chez les patients atteints de PR, d'ACG, d'AJIp et de d'AJIs. Consultez le RCP avant de prescrire, de préparer ou d'administrer AVTOZMA®.

Infections graves

Des infections graves et parfois fatales ont été rapportées chez des patients recevant des immunosuppresseurs, y compris le tocilizumab. Avertissez vos patients et les parents/tuteurs que le tocilizumab 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.

Le traitement par tocilizumab ne doit pas être instauré chez les patients présentant une infection active. Le tocilizumab peut atténuer les signes et les symptômes d'une infection aiguë, retardant ainsi le diagnostic. Des mesures appropriées doivent être mises en œuvre pour traiter les infections graves. Veuillez vous référer aux « Mises en garde spéciales et précautions d'emploi » du RCP pour plus de détails.

Complications de diverticulite et risque de perforation gastro-intestinale

Avertissez les patients et parents/tuteurs que certains patients traités par tocilizumab ont eu des effets secondaires graves au niveau de l'estomac et des intestins. Incitez-les à consulter immédiatement un médecin en cas de signes ou de symptômes de douleur abdominale sévère et persistante, d'hémorragie et/ou de changement inexpliqué du transit intestinal accompagné de fièvre, afin d'assurer une évaluation rapide et un traitement approprié.

Le tocilizumab doit être utilisé avec prudence chez les patients ayant des antécédents d'ulcère gastro-intestinal ou de diverticulite, qui peuvent être associés à une perforation gastro-intestinale. Veuillez vous référer aux « Mises en garde spéciales et précautions d'emploi » (rubrique 4.4 du RCP) pour plus de détails.

Diagnostic du Syndrome d'Activation Macrophagique (SAM) chez les patients atteints d'Arthrite Juvénile Idiopatique systémique (AJIs)

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

Il n'y a actuellement aucun critère diagnostique universellement reconnu bien que des critères préliminaires aient été publiés¹.

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.

¹ Ravelli A, et al. Preliminary diagnostic guidelines for macrophage activation syndrome complicating systemic juvenile idiopathic arthritis. *J Pediatr* 2005; 146: 598–604.

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.

Inhibition des récepteurs de l'IL-6 et SAM

Le tocilizumab 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 (telles que 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 tocilizumab). En revanche, le taux de ferritine diminue fréquemment avec l'administration de tocilizumab 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 tocilizumab, 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.

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

CONTRÔLE

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 bonnes pratiques cliniques.

Des recommandations supplémentaires concernant la neutropénie et la thrombocytopénie figurent dans la rubrique 4.4 « Mises en garde spéciales et précautions d'emploi » du RCP.

Des détails sur la modification de la dose et la surveillance supplémentaire peuvent être trouvés dans la rubrique 4.2 « Posologie et mode d'administration » du RCP.

Chez les patients atteints d'AJIs et d'AJIps,

les neutrophiles et les plaquettes doivent être surveillés au moment de la deuxième perfusion, et par la suite, conformément aux bonnes pratiques cliniques.

Risques importants liés à AVTOZMA®

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 « Effets indésirables » 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 tocilizumab.

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 tocilizumab (voir rubrique 4.8 du RCP). Ces lésions hépatiques graves sont survenues entre 2 semaines et plus de 5 ans après le début du traitement par tocilizumab. Des cas d'insuffisance hépatique ayant nécessité une transplantation hépatique ont été rapportés. La fréquence des lésions hépatiques graves est considérée comme rare.

Incitez les patients à consulter immédiatement un médecin s'ils présentent des signes et des symptômes de lésions hépatiques, tels que fatigue, douleurs abdominales et jaunisse.

L'instauration d'un traitement par tocilizumab 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.

CONTRÔLE

➤ **Chez les patients atteints de PR, d'ACG, d'AJlp et d'AJls,** les taux d'ALAT et d'ASAT doivent être contrôlés toutes les 4 à 8 semaines pendant les 6 premiers mois de traitement, puis toutes les 12 semaines par la suite. En cas d'élévation des taux d'ALAT ou d'ASAT > 3 à 5 x LSN, le traitement par tocilizumab doit être interrompu.

- Pour les ajustements de posologie recommandés, y compris l'arrêt de tocilizumab, en fonction des taux de transaminases, consultez le tableau ci-dessous ou la rubrique 4.2 du RCP.
- En fonction de l'état clinique, d'autres tests de la fonction hépatique notamment la bilirubine doivent être envisagés.

Pour plus d'informations, voir les rubriques 4.2 « Posologie et mode d'administration », 4.4 « Mises en garde spéciales et précautions d'emploi », et 4.8 « Effets indésirables » du RCP.

Ajustements de la posologie en cas d'anomalies des enzymes hépatiques

Les ajustements de posologie dus à des anomalies des enzymes hépatiques sont indiqués dans le tableau ci-dessous :

Valeur des ALAT / ASAT	Ajustement chez les patients atteints de PR ou d'ACG et traités avec les stylos ou les seringues préremplis	Ajustement chez les patients atteints de PR et traités avec la solution pour perfusion	Ajustement chez les patients atteints d'AJlp et d'AJls
> 1 à 3 x 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 de AVTOZMA® à une injection toutes les 2 semaines ou interrompre AVTOZMA® jusqu'à la normalisation des ALAT/ASAT. Réinstaurer le traitement à la posologie d'une injection par semaine ou toutes les deux semaines, en fonction de l'état clinique.	Modifier la dose du MTX associé, si approprié. En cas d'augmentations persistantes dans cet intervalle, réduire la posologie de AVTOZMA® à 4 mg/kg ou interrompre AVTOZMA® jusqu'à la normalisation des ALAT/ASAT. Réinstaurer le traitement à la posologie de 4 mg/kg ou 8 mg/kg, en fonction de l'état clinique.	Modifier la dose du MTX associé, si approprié. En cas d'augmentations persistantes dans cet intervalle, interrompre AVTOZMA® jusqu'à la normalisation des ALAT/ASAT.
> 3 à 5 x LSN	Interrompre le traitement par AVTOZMA® 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. En cas d'augmentations persistantes > 3 x LSN (confirmées par des dosages répétés), arrêter le traitement par AVTOZMA®.	Interrompre le traitement par AVTOZMA® 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. En cas d'augmentations persistantes > 3 x LSN, arrêter le traitement par AVTOZMA®.	Modifier la dose du MTX associé, si approprié. Interrompre le traitement par AVTOZMA® 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 par AVTOZMA®.	Arrêter le traitement par AVTOZMA®	Arrêter le traitement par AVTOZMA®. Dans l'AJlp et l'AJls, la décision d'interrompre le traitement par AVTOZMA® en raison d'une anomalie des paramètres biologiques doit être basée sur l'évaluation médicale au cas par cas pour chaque patient.

Risques importants liés à AVTOZMA®

Taux de lipides élevés et risque d'événements cardio-vasculaires/cérébro-vasculaires

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.

CONTRÔLE

› Chez tous les patients,

l'évaluation des paramètres lipidiques doit être effectuée 4 à 8 semaines après le début du traitement par tocilizumab.

Les patients doivent être pris en charge conformément aux recommandations de bonnes pratiques relatives à la prise en charge des dyslipidémies. Pour plus d'informations, voir les rubriques 4.4 « Mises en garde spéciales et précautions d'emploi » et 4.8 « Effets indésirables » du RCP.

Affections malignes

Les médicaments immuno-modulateurs peuvent augmenter le risque d'une affection maligne. Les professionnels de santé doivent être conscients de la nécessité de prendre des mesures opportunes et appropriées pour diagnostiquer et traiter les tumeurs malignes.

Pour plus d'informations, voir les rubriques 4.4 « Mises en garde spéciales et précautions d'emploi » et 4.8 « Effets indésirables » du RCP.

Affections démyélinisantes

Les médecins doivent être vigilants quant aux symptômes susceptibles d'indiquer l'apparition de troubles démyélinisants centraux. Les professionnels de santé doivent être conscients de la nécessité de prendre des mesures opportunes et appropriées pour diagnostiquer et traiter les troubles démyélinisants. Pour plus d'informations, veuillez consulter la rubrique « 4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi » du RCP.

Réactions liées à la perfusion/injection

Des réactions graves liées à la perfusion/injection peuvent survenir lors de l'administration de AVTOZMA®. Des recommandations pour la prise en charge des réactions liées à la perfusion/injection peuvent être trouvées dans la rubrique 4.4 « Mises en garde spéciales et précautions d'emploi » du RCP de AVTOZMA®, ainsi que dans le Guide d'administration de AVTOZMA®.

Interruption de la dose dans l'AJls et l'AJIp

Les recommandations relatives aux interruptions de dose chez les patients atteints d'AJls et d'AJIp figurent dans la rubrique 4.2 « Posologie et mode d'administration » du RCP.

Dosage et administration

Les calculs de dose pour toutes les indications et formulations (IV et SC) peuvent être consultés dans le guide d'administration de AVTOZMA® ainsi que dans la rubrique 4.2 du RCP.

Patients pédiatriques

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

Une modification de la dose ne doit être basée que sur un changement constant du poids corporel du patient au fil du temps.

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.

Patients atteints d'AJls

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

Traçabilité

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

Mesures additionnelles de réduction du risque

Les patients traités par AVTOZMA® devront recevoir la carte d'information patient ainsi que le guide d'auto-injection.

Outils mis à disposition des patients

CARTE D'INFORMATION PATIENT

Destinée au patient, elle contient des informations de sécurité importante dont le patient doit avoir connaissance avant et pendant le traitement AVTOZMA®



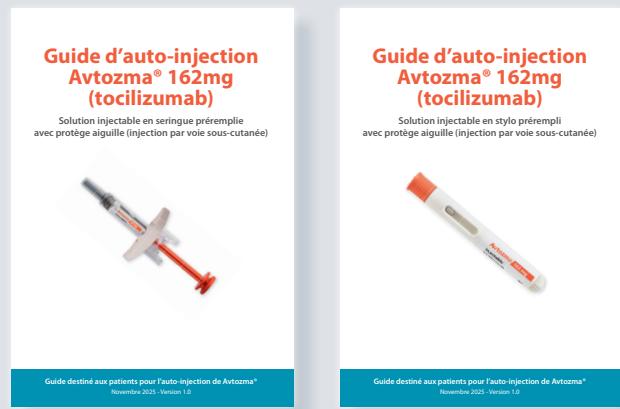
BROCHURE PATIENT

Brochure à destination des patients



GUIDE D'AUTO-INJECTION

Guide à destination des patients déjà formés par leur professionnel de santé à l'auto-injection AVTOZMA®



Outils mis à disposition des professionnels de santé

GUIDE D'ADMINISTRATION

Guide à l'usage des professionnels de santé pour la préparation de la dose et l'administration du traitement par AVTOZMA®

Guide d'administration d'AVTOZMA®

Chez l'adulte : Tableau de correspondance poids/ dose/ volume/ dose			
Pour la posologie de 8 mg/kg :			
Poids du patient (kg)	Dose (mg)	Volume (mL)	Combinaisons de flacons
40	320	16,0	8 + 8 + 8
42	336	16,8	8 + 8 + 8
44	352	17,6	8 + 8 + 8
46	368	18,4	8 + 8 + 8
48	384	19,2	8 + 8 + 8
50	400	20,0	8
52	416	20,8	8 + 8 + 8
54	432	21,6	8 + 8 + 8
56	448	22,4	8 + 8 + 8
58	464	23,2	8 + 8 + 8
60	480	24,0	8 + 8 + 8
62	496	24,8	8 + 8 + 8
64	512	25,6	8 + 8 + 8 + 8
66	528	26,4	8 + 8 + 8 + 8
68	544	27,2	8 + 8 + 8 + 8
70	560	28,0	8 + 8 + 8 + 8
72	576	28,8	8 + 8 + 8 + 8
74	592	29,6	8 + 8 + 8 + 8
76	608	30,4	8 + 8 + 8 + 8
78	624	31,2	8 + 8 + 8 + 8
80	640	32,0	8 + 8 + 8 + 8
82	656	32,8	8 + 8 + 8 + 8
84	672	33,6	8 + 8 + 8 + 8
86	688	34,4	8 + 8 + 8 + 8
88	704	35,2	8 + 8 + 8 + 8
90	720	36,0	8 + 8 + 8 + 8
92	736	36,8	8 + 8 + 8 + 8
94	752	37,6	8 + 8 + 8 + 8
95	768	38,4	8 + 8
98	784	39,2	8 + 8
2/100	800	40,0	8 + 8

Les médicaments administrés par voie parentérale doivent faire l'objet d'une inspection visuelle afin de déceler la présence de particules visibles ou d'un état de décomposition.

Seules les solutions claires et incolores à jaune pâle et pratiquement exemptes de particules visibles doivent être utilisées. Utiliser une aiguille et une seringue stériles pour préparer l'auto-injection.

Pour la posologie de 4 mg/kg Pois du patient (kg) + 4 mg/kg = dose d'INTOZMA® (mg)	Dose (mg)	Volume (mL)	Combinaisons de flacons
40	160	9,0	1 flacon
42	168	9,4	1 flacon
44	176	9,8	1 flacon
46	184	10,2	1 flacon
48	192	9,6	1 flacon
50	200	10,0	1 flacon
52	208	10,4	1 flacon
54	216	10,8	1 flacon
56	224	11,2	1 flacon
58	232	11,6	1 flacon
60	240	12,0	1 flacon
62	248	12,4	1 flacon
64	256	12,8	1 flacon
66	264	13,2	1 flacon
68	272	13,6	1 flacon
70	280	14,0	1 flacon
72	288	14,4	1 flacon
74	296	14,8	1 flacon
76	304	15,2	1 flacon
78	312	15,6	1 flacon
80	320	16,0	1 flacon
82	328	16,4	1 flacon
84	336	16,8	1 flacon
86	344	17,2	1 flacon
88	352	17,6	1 flacon
90	360	18,0	1 flacon
92	368	18,4	1 flacon
94	376	18,8	1 flacon
96	384	19,2	1 flacon
98	392	19,6	1 flacon
x100	400	20,0	1 flacon



- Ces documents sont disponibles sur notre site internet www.avtozma.fr ou en flashant ce QR code.

Recommandations générales



Avant d'administrer AVTOZMA®, demandez au patient ou à ses parents/tuteurs si le patient :

- A une infection, est traité pour une infection ou présente des antécédents d'infections chroniques ou récidivantes.
- Présente des signes d'infection, comme de la fièvre, de la toux ou des maux de tête, ou ne se sent pas bien.
- A un zona ou toute autre infection cutanée avec plaies ouvertes.
- A eu des réactions allergiques à des médicaments antérieurs, y compris le tocilizumab.
- A un diabète ou toute autre pathologie sous-jacente pouvant le prédisposer à une infection.
- A une tuberculose ou a été en contact avec une personne ayant la tuberculose.

Comme recommandé pour les autres médicaments biologiques dans la polyarthrite rhumatoïde, les patients doivent avoir un dépistage de l'infection tuberculeuse latente avant de commencer le traitement par tocilizumab. Les patients atteints de tuberculose latente doivent être traités avec un traitement antimycobactérien standard avant de commencer un traitement par tocilizumab.

Les patients et les parents/tuteurs des patients atteints d'AJls ou d'AJlp doivent être invités à consulter un médecin si des signes/symptômes (par exemple toux persistante, amaigrissement/perte de poids, fièvre de faible intensité) évoquant une infection tuberculeuse apparaissent pendant ou après le traitement par tocilizumab.

- Prend d'autres médicaments biologiques pour traiter la PR ou reçoit de l'atorvastatine, des inhibiteurs calciques, de la théophylline, de la warfarine, de la phénytoïne, de la ciclosporine, de la méthylprednisolone, de la dexaméthasone ou des benzodiazépines.
- A eu ou a actuellement une hépatite virale ou toute autre pathologie hépatique.
- A des antécédents d'ulcères gastro-intestinaux ou de diverticulite.
- A été vacciné récemment ou doit l'être prochainement.
- A un cancer, des facteurs de risque cardiovasculaire tels qu'une hypertension artérielle et une hypercholestérolémie ou une atteinte de la fonction rénale modérée à sévère.
- A des maux de tête persistants.

Grossesse

Les femmes en âge de procréer doivent utiliser une contraception efficace pendant le traitement et jusqu'à 3 mois après son arrêt. Le tocilizumab ne doit pas être utilisé pendant la grossesse, sauf en cas de nécessité absolue.

Allaitement

On ignore si le tocilizumab 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 tocilizumab doit être prise en tenant compte du bénéfice de l'allaitement pour l'enfant et de l'intérêt du tocilizumab pour la patiente.

▼ Ce médicament fait l'objet d'une surveillance supplémentaire qui permettra l'identification rapide de nouvelles informations relatives à la sécurité.

Déclaration des effets indésirables

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 : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) et réseau des Centres Régionaux de Pharmacovigilance - Site internet : <https://signalement.social-sante.gouv.fr/>

AVTOZMA® étant un médicament biologique, les professionnels de santé doivent signaler les effets indésirables par nom de marque et numéro de lot.



Document CELLTRION Healthcare France diffusé sous l'autorité de l'ANSM.

Pour plus d'informations sur AVTOZMA®, veuillez consulter le RCP disponible sur le site de l'EMA :
https://www.ema.europa.eu/fr/documents/product-information/avtozma-epar-product-information_fr.pdf

Celltrion Healthcare France SAS
9-15 Rue Rouget de Lisle 92130 Issy-les-Moulineaux
Information médicale et Pharmacovigilance : +33 (0)1 71 25 27 00

pharmacovigilance_fr@celltrionhc.com
medinfo_fr@celltrionhc.com

