

## Renseignements importants sur l'innocuité de ACTEMRA® (tocilizumab) – Risque d'hépatotoxicité



2019/05/21

### Destinataires

Professionnels de la santé, y compris les rhumatologues, les hépatologues et les gastro-entérologues traitant des enfants et des adultes, ainsi que les internistes, les pédiatres, les médecins prescripteurs, les pharmaciens, le personnel des urgences et les infirmières des cliniques de rhumatologie, des hôpitaux et des centres de soins aux patients où ACTEMRA est administré.

### Messages clés

- **De graves lésions hépatiques d'origine médicamenteuse, ayant entraîné dans certains cas une insuffisance hépatique aiguë nécessitant une greffe, ont été signalées chez des patients traités par ACTEMRA.**
- **On conseille aux professionnels de la santé de prendre les précautions suivantes :**
  - **Ne pas recommander le traitement par ACTEMRA chez les patients présentant une hépatopathie évolutive ou une insuffisance hépatique.**
  - **Ne pas amorcer le traitement par ACTEMRA chez les patients ayant des taux sanguins d'enzymes hépatiques élevés, soit plus de 3 fois la limite supérieure de la normale (LSN).**
  - **Abandonner le traitement par ACTEMRA chez les patients ayant des taux sanguins d'enzymes hépatiques élevés, soit plus de 5 fois la LSN.**
  - **Faire preuve de prudence lorsque l'on envisage d'administrer ACTEMRA à des patients ayant des taux d'enzymes hépatiques plus de 1,5 fois la LSN.**
  - **Effectuer des évaluations de la fonction hépatique toutes les 4 à 8 semaines durant les 6 premiers mois de traitement, puis toutes les 12 semaines en cas de polyarthrite rhumatoïde et d'artérite à cellules géantes.**
  - **Effectuer des évaluations de la fonction hépatique avant l'amorce du traitement, puis au moment du deuxième traitement par ACTEMRA et toutes les 2 à 4 semaines par la suite en cas d'arthrite juvénile idiopathique polyarticulaire et d'arthrite juvénile idiopathique systémique.**

- **Consulter la monographie approuvée au Canada pour connaître les ajustements posologiques recommandés (réduction, interruption ou abandon du traitement) chez les patients présentant une hausse des enzymes hépatiques.**
- **Demander aux patients de communiquer avec un professionnel de la santé s'ils viennent à présenter des signes de lésions hépatiques tels que perte d'appétit, nausées et vomissements, fatigue, démangeaisons, urine foncée, jaunissement de la peau et du blanc des yeux, gonflement de l'abdomen et/ou douleur dans la partie supérieure droite de l'abdomen.**
- **Santé Canada travaille actuellement avec le fabricant afin d'inclure ces nouveaux renseignements sur l'innocuité dans la monographie canadienne du produit.**

### **1. Quel est le problème?**

Des cas de lésions hépatiques graves d'origine médicamenteuse ont été signalés chez des patients traités par ACTEMRA, y compris des cas d'insuffisance hépatique aiguë nécessitant une greffe. Des cas de lésions hépatiques graves ont été signalés au Canada.

#### **Produits visés**

ACTEMRA (tocilizumab) : solution concentrée à 20 mg/ml pour perfusion intraveineuse (i.v.), en fioles de 4, 10 et 20 ml, et solution pour injection sous-cutanée (s.c.) à 162 mg/0,9 ml.

#### **Contexte**

Une autorisation de mise sur le marché de ACTEMRA a été accordée au Canada pour une utilisation dans les contextes cliniques suivants :

#### **1. Polyarthrite rhumatoïde [présentation i.v. ou s.c.]**

ACTEMRA est indiqué pour réduire les signes et symptômes de la polyarthrite rhumatoïde évolutive modérée ou grave chez des adultes.

À la semaine 52, il a été montré que ACTEMRA (présentation i.v. seulement), en association avec le méthotrexate (MTX), réduit le taux de progression des lésions articulaires mesurées par radiographie.

ACTEMRA s'administre en association avec du MTX ou d'autres antirhumatismaux modificateurs de la maladie (ARMM); toutefois, en cas d'intolérance au MTX ou si l'administration de MTX n'est pas appropriée, ACTEMRA peut aussi être administré en monothérapie.

#### **2. Artérite à cellules géantes [présentation s.c. seulement]**

ACTEMRA est indiqué dans le traitement de l'artérite à cellules géantes chez les adultes.

#### **3. Arthrite juvénile idiopathique polyarticulaire [présentation i.v. ou s.c.]**

ACTEMRA est indiqué dans le traitement des signes et symptômes de l'arthrite juvénile idiopathique polyarticulaire chez les enfants de 2 ans ou plus qui n'ont pas répondu adéquatement à un traitement antérieur par des ARMM.

#### **4. Arthrite juvénile idiopathique systémique [présentation i.v. seulement]**

ACTEMRA est indiqué dans le traitement de l'arthrite juvénile idiopathique systémique évolutive chez les patients âgés de 2 ans ou plus qui n'ont pas répondu adéquatement à un traitement antérieur par un ou plusieurs anti-inflammatoires non stéroïdiens et des corticostéroïdes à action générale.

On sait que ACTEMRA entraîne de façon passagère ou intermittente une hausse légère ou modérée des transaminases hépatiques. Le risque est accru lorsque ACTEMRA est administré en association avec des médicaments liés à un risque hépatotoxique (p. ex. le méthotrexate).

À la demande de Santé Canada, le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché a effectué une évaluation complète et cumulative des lésions hépatiques graves, dont l'insuffisance hépatique, signalées chez des patients traités par ACTEMRA. L'évaluation englobe toutes les sources de données cliniques et de pharmacovigilance disponibles, y compris les données du Food and Drug Administration Adverse Event Reporting System (FAERS), des bases de données EudraVigilance (EV) et de la littérature. Huit cas de lésions hépatiques modérées ou sévères d'origine médicamenteuse liées au traitement par ACTEMRA ont été recensés. Les lésions sont survenues de 2 semaines à plus de 5 ans après le début du traitement par le tocilizumab, la période de latence médiane étant de 98 jours. Deux des huit cas ont nécessité une greffe de foie. Selon les estimations, le nombre total de patients exposés à ACTEMRA à l'échelle mondiale jusqu'au 10 avril 2018 atteint 1 066 849 (ce qui correspond à 882 370,3 années-patients).

#### **Information à l'intention des consommateurs**

ACTEMRA est un médicament d'ordonnance utilisé pour traiter :

- les adultes atteints de polyarthrite rhumatoïde modérée ou sévère,
- les adultes atteints d'artérite à cellules géantes, une inflammation des artères, en particulier celles des tempes et
- les enfants de plus de 2 ans atteints de certains types d'arthrite.

Chez certains patients, ACTEMRA a été associé à des lésions hépatiques d'origine médicamenteuse. Ces lésions peuvent être graves, menacer le pronostic vital et même avoir une issue fatale.

Les patients souffrant ou ayant déjà souffert de troubles hépatiques, ou leurs soignants, doivent consulter leur professionnel de la santé avant de commencer le traitement par ACTEMRA. Avant et/ou pendant le traitement, des analyses sanguines doivent être effectuées aux fins d'évaluation de la fonction hépatique.

Les patients ou leurs soignants doivent consulter leur professionnel de la santé en présence de signes de lésions hépatiques tels que perte d'appétit, nausées et

vomissements, fatigue, démangeaisons, urine foncée, jaunissement de la peau et du blanc des yeux, gonflement de l'abdomen et/ou douleur dans la partie supérieure droite de l'abdomen. Les patients recevant ACTEMRA doivent également informer leur professionnel de la santé s'ils présentent un effet secondaire, quel qu'il soit.

Les patients ou leurs soignants doivent communiquer avec leur professionnel de la santé pour en savoir davantage au sujet de ces nouveaux renseignements sur l'innocuité.

### **Information à l'intention des professionnels de la santé**

On conseille aux professionnels de la santé de prendre les précautions suivantes :

- Ne pas recommander le traitement par ACTEMRA chez les patients présentant une hépatopathie évolutive ou une insuffisance hépatique.
- Ne pas amorcer le traitement par ACTEMRA chez les patients ayant des taux sanguins d'enzymes hépatiques (alanine aminotransférase, aspartate aminotransférase et gamma-glutamyltransférase) élevés, soit plus de 3 fois la LSN.
- Abandonner le traitement par ACTEMRA chez les patients ayant des taux sanguins d'enzymes hépatiques élevés, soit plus de 5 fois la LSN.
- Faire preuve de prudence lorsque l'on envisage d'administrer ACTEMRA à des patients ayant des taux d'enzymes hépatiques plus de 1,5 fois la LSN.
- Effectuer des évaluations de la fonction hépatique toutes les 4 à 8 semaines durant les 6 premiers mois de traitement, puis toutes les 12 semaines par la suite en cas de polyarthrite rhumatoïde et d'artérite à cellules géantes.
- Effectuer des évaluations de la fonction hépatique avant l'amorce du traitement, puis au moment du deuxième traitement par ACTEMRA et toutes les 2 à 4 semaines par la suite en cas d'arthrite juvénile idiopathique polyarticulaire et d'arthrite juvénile idiopathique systémique.
- Consulter la monographie approuvée au Canada pour connaître les ajustements posologiques recommandés lorsque les évaluations de la fonction hépatique révèlent une hausse des paramètres mesurés.

### **Mesures prises par Santé Canada**

Santé Canada évalue actuellement le risque de lésions hépatiques associées à ACTEMRA et travaille avec Hoffmann-La Roche Limitée pour mettre à jour la monographie canadienne du produit afin d'y inclure ces renseignements sur l'innocuité. Santé Canada communique ces renseignements importants sur l'innocuité aux professionnels de la santé et aux Canadiens par l'entremise de son site Web Rechercher des rappels et des avis de sécurité (<https://canadiensensante.gc.ca/recall-alert-rappel-avis/index-fra.php>). Le présent avis de mise à jour sera diffusé par l'intermédiaire du système d'avis électronique par courriel de MedEffet<sup>MC</sup> ainsi que sur les réseaux sociaux, dont LinkedIn et Twitter.

### **Pour signaler un problème lié à la santé ou à l'innocuité**

La capacité de Santé Canada à surveiller l'innocuité et la sûreté des produits de santé commercialisés dépend des déclarations faites par les fournisseurs de soins de santé et les consommateurs concernant des effets indésirables et des incidents liés aux instruments médicaux. Tout cas d'hépatotoxicité ou tout autre effet indésirable grave ou imprévu chez les patients recevant ACTEMRA devrait être signalé à Hoffmann-La Roche Limitée ou à Santé Canada.

Hoffmann-La Roche Limitée  
Service de pharmacovigilance  
7070 Mississauga Road  
Mississauga (Ontario) L5N 5M8  
Sans frais : 1-888-762-4388  
Télécopieur : 905-542-5864  
Courriel : [mississauga.drug\\_safety@roche.com](mailto:mississauga.drug_safety@roche.com)

### **Pour corriger votre adresse postale ou numéro de télécopieur, veuillez communiquer avec Hoffmann-La Roche Limitée.**

Vous pouvez signaler les effets secondaires soupçonnés associés à l'utilisation de produits de santé à Santé Canada :

- Composez sans frais le 1-866-234-2345; ou
- Consultez la page Web MedEffet Canada sur la déclaration des effets indésirables (<https://www.canada.ca/fr/sante-canada/services/medicaments-produits-sante/medeffet-canada/declaration-effets-indesirables.html>) pour savoir comment déclarer un effet indésirable en ligne, par courrier ou par télécopieur.

Pour d'autres renseignements concernant les produits de santé reliés à cette communication, veuillez communiquer avec Santé Canada :

Direction des produits de santé commercialisés  
Courriel : [mhpd-dpsc@canada.ca](mailto:mhpd-dpsc@canada.ca)  
Téléphone : 613-954-6522  
Télécopieur : 613-952-7738

### **Original signé par :**



Loredana Regep, M.D.  
Vice-présidente, Affaires médicales et réglementaires  
Hoffmann-La Roche Limitée