



27.06.2019.

## **Pismo zdravstvenim radnicima o rijetkom riziku od ozbiljnog oštećenja jetre, uključujući akutno zatajenje jetre koje zahtijeva presađivanje za lijek RoActemra (tocilizumab)**

Poštovani,

u suradnji s Agencijom za lijekove i medicinske proizvode (HALMED) i Europskom agencijom za lijekove (EMA) Roche Registration GmbH želi Vas informirati o sljedećem:

### **Sažetak**

- U bolesnika liječenih tocilizumabom opaženi su ozbiljni slučajevi oštećenja jetre uzrokovanog djelovanjem lijeka, uključujući akutno zatajenje jetre, hepatitis i žuticu, koji su u nekim slučajevima zahtijevali presađivanje jetre. Smatra se da je učestalost ozbiljne hepatotoksičnosti rijetka.
- Uputite bolesnike da u slučaju pojave znakova i simptoma oštećenja jetre odmah potraže liječničku pomoć.
- U bolesnika s reumatološkim indikacijama vrijednosti ALT-a i AST-a treba kontrolirati svakih 4 - 8 tjedana tijekom prvih 6 mjeseci liječenja, a zatim svakih 12 tjedana.
- Potreban je oprez kada se razmatra uvođenje liječenja u bolesnika kojima su vrijednosti ALT-a ili AST-a  $> 1,5 \times$  GGN. Liječenje se ne preporuča u bolesnika kojima su vrijednosti ALT-a ili AST-a  $> 5 \times$  GGN.
- Ako se utvrde odstupanja u vrijednostima jetrenih enzima, možda će biti potrebna prilagodba doze tocilizumaba (smanjenje doze, privremeni ili trajni prekid liječenja). Preporuke za prilagodbu doze ostaju nepromijenjene (vidjeti smjernice u odobrenim informacijama o lijeku).

### **Dodatne informacije**

Tocilizumab je indiciran za liječenje:

- reumatoidnog artritisa (RA)
- arteritisa divovskih stanica (GCA) u odraslih bolesnika [samo supkutana formulacija]
- poliartikularnog juvenilnog idiopatskog artritisa (pJIA) u bolesnika u dobi od 2 ili više godina
- sistemskog juvenilnog idiopatskog artritisa (sJIA)

Poznato je da tocilizumab uzrokuje prolazno ili povremeno blago do umjereno povišenje vrijednosti jetrenih transaminaza, koje je češće kada se tocilizumab primjenjuje u kombinaciji s potencijalno hepatotoksičnim lijekovima (npr. metotreksatom).

Ocjenom objedinjenih podataka o ozbiljnim oštećenjima jetre, uključujući zatajenje jetre, prijavljenima kod primjene tocilizumaba utvrđeno je 8 slučajeva oštećenja jetre uzrokovanog djelovanjem tocilizumaba, uključujući akutno zatajenje jetre, hepatitis i žuticu. Ti su događaji nastupili u razdoblju od 2 tjedna do više od 5 godina nakon početka liječenja tocilizumabom, a medijan razdoblja latencije iznosio je 98 dana. Dva su slučaja akutnog zatajenja jetre zahtijevala presađivanje jetre.

Na temelju podataka iz kliničkih ispitivanja, smatra se da su takvi slučajevi ozbiljnog oštećenja jetre rijetki te da je profil koristi i rizika primjene tocilizumaba u odobrenim indikacijama i dalje povoljan.



U bolesnika s RA, GCA, pJIA i sJIA vrijednosti ALT-a i AST-a treba kontrolirati svakih 4 - 8 tjedana tijekom prvih 6 mjeseci liječenja, a zatim svakih 12 tjedana.

Prema trenutno odobrenim informacijama o lijeku, liječenje tocilizumabom ne preporučuje se u bolesnika kojima su vrijednosti alanin aminotransferaze (ALT) ili aspartat aminotransferaze (AST) više od 5x iznad gornje granice normale (GGN). I dalje je potreban oprez kada se razmatra uvođenje liječenja tocilizumabom u bolesnika kojima su vrijednosti ALT-a ili AST-a > 1,5 x GGN.

Preporuke za prilagodbu doze tocilizumaba (smanjenje doze, privremeni ili trajni prekid liječenja) zbog odstupanja u vrijednostima jetrenih enzima ostaju nepromijenjene (vidjeti smjernice u odobrenim informacijama o lijeku).

Imajte na umu da se ove izmjene ne odnose na indikaciju za liječenje sindroma otpuštanja citokina (CRS).

### **Poziv na prijavljivanje nuspojava**

Sve sumnje na nuspojave potrebno je prijaviti Agenciji za lijekove i medicinske proizvode (HALMED). HALMED poziva zdravstvene radnike da prilikom prijavljivanja sumnji na nuspojave koriste *on-line* obrazac za prijavu nuspojava koji je dostupan na internetskim stranicama HALMED-a ([www.halmed.hr](http://www.halmed.hr)). Iako je ovaj obrazac primarno namijenjen pacijentima, primjenjivati ga mogu i zdravstveni radnici čime se pojednostavljuje proces prijavljivanja sumnji na nuspojave. Prilikom slanja prijava putem *on-line* obrasca, u polju „*Dodatni komentari*“ potrebno je navesti kontakt podatke prijavitelja.

Prijave poslane ovim putem jednako se boduju od strane Hrvatske liječničke komore i Hrvatske ljekarničke komore kao i prijave putem obrasca poslanog elektroničkom poštom, poštom ili telefaksom.

Potrebno je navesti zaštićeno ime lijeka i seriju primijenjenog lijeka u prijavi sumnje na nuspojavu.

### **Kontakt podaci predstavnika nositelja odobrenja**

Za dodatne informacije molimo Vas obratite se lokalnom predstavniku nositelja odobrenja: Roche d.o.o., Ulica grada Vukovara 269a, 10000 Zagreb, Tel. 01 4722 333.

S poštovanjem,

U ime Roche Registration GmbH, Roche d.o.o.

  
Alma Vrdoljak, mag.pharm.,  
lokalna odgovorna osoba za farmakovigilanciju

  
Milorad Gošev, dr. med.  
Generalni Direktor

  
Suzana Kober, dr. med.  
Direktorica medicinskog odjela  
(Prokurist)