



Datum: 08. april, 2019.

## Pismo zdravstvenim radnicima

### ACTEMRA® (tocilizumab) - novi važan identifikovani rizik: hepatotoksičnost

Poštovani,

Kompanija F. Hoffmann-La Roche Ltd. (nosilac dozvole: ROCHE d.o.o. – ROCHE Ltd.) u dogovoru sa Evropskom agencijom za lijekove (engl. European Medicines Agency - EMA) i Agencijom za lijekove i medicinska sredstva BiH (ALMBiH), obavještava relevantne zdravstvene radnike o sljedećem:

#### Sazetak

- Nakon primjene lijeka Actemra® (tocilizumab) su zabilježeni ozbiljni slučajevi oštećenja jetre uzrokovanih lijekovima, uključujući akutno zatajenje jetre, hepatitis i žuticu, koji su u pojedinim slučajevima zahtijevali transplantaciju jetre. Kada je u pitanju učestalost, smatra se da su slučajevi ozbiljne hepatotoksičnosti rijetki.
- Trenutno odobreni sažetak karakteristika lijeka ne preporučuje liječenje tocilizumabom kod pacijenata čije su razine alanin aminotransferaze (ALT) ili aspartat aminotransferaze (AST) povisene više od 5 puta iznad gornje granice normalnih vrijednosti (engl. *upper limit of normal* - ULN). I dalje je potreban oprez kada se započinje primjena tocilizumaba kod pacijenata kod kojih su razine ALT ili AST više od 1,5 x ULN.



- **Kod pacijenata oboljelih od reumatoidnog artritisa (RA), arteritisa džinovskih ćelija, poliartikularnog juvenilnog idiopatskog artritisa i sistemskog juvenilnog idiopatskog artritisa, razine ALT i AST sada treba pratiti svakih 4 do 8 nedjelja tokom prvih 6 mjeseci liječenja, a nakon toga, svakih 12 nedjelja.**
- **Preporučene modifikacije doze (smanjenje, privremeni prekid liječenja, trajni prekid liječenja) za tocilizumab, uzrokovane abnormalnim vrijednostima jetrenih enzima, ostaju nepromijenjene, te vas upućujemo na smjernice date u odobrenim informacijama koje se koriste u označavanju lijeka.**

### ***Osnovne informacije o razlozima za zabrinutost u vezi sigurnosti primjene lijeka***

Tocilizumab je indiciran za liječenje:

- Reumatoidnog artritisa (RA) [formulacije za intravensku i subkutanu primjenu].
- Arteritisa džinovskih ćelija kod odraslih osoba [samo formulacija za subkutanu primjenu].
- Poliartikularnog juvenilnog idiopatskog artritisa (pJIA) [formulacije za intravensku i subkutanu primjenu] kod pacijenata u dobi od 2 ili više godina.
- Sistemskog juvenilnog idiopatskog artritisa (sJIA) [formulacije za intravensku i subkutanu primjenu]

Tocilizumab namijenjen za intravensku primjenu je indiciran za liječenje aktivnog sJIA kod pacijenata u dobi od 2 ili više godina. Tocilizumab namijenjen za subkutanu primjenu je indiciran za liječenje aktivnog sJIA kod pacijenata u dobi od 1 ili više godina.

Tocilizumab je indiciran za liječenje teškog ili po život opasnog sindroma otpuštanja citokina (engl. *cytokine release syndrome - CRS*) izazvanog T-ćelijama sa himeričnim antigenskim receptorima (engl. *chimeric antigen receptor - CAR*) kod odraslih i pedijatrijskih bolesnika u dobi od 2 ili više godina.

Poznato je da tocilizumab izaziva prolazna ili povremena blaga do umjerena povećanja razine jetrenih transaminaza, a povećana učestalost takvih povišenih razina jetrenih transaminaza je zabilježena kada se tocilizumab primjenjivao u kombinaciji sa potencijalno hepatotoksičnim lijekovima (npt. metotreksat). Provedena je kumulativna, sveobuhvatna procjena ozbiljnih oštećenja jetre, uključujući zatajenje jetre zabilježeno kod primjene tocilizumaba, u svim dostupnim izvorima kliničkih podataka i podataka iz postmarketinškog perioda primjene lijeka, uključujući podatke iz baza podataka Sistema prijavljivanja neželjenih dogadaja Uprave za hranu i lijekove SAD (engl. *FDA Adverse Event Reporting System - FAERS*) i sistema Eudravigilance (EV), te podatke iz literature.



Nositelj dozvole za stavljanje lijeka u promet je identifikovao osam slučajeva umjerenog do teškog oštećenja jetre uzrokovanih lijekovima, povezanog sa primjenom tocilizumaba, uključujući akutno zatajenje jetre, hepatitis i žuticu. Ovi događaji su se dogodili između 2 nedjelje i više od 5 godina nakon početka primjene tocilizumaba, uz medijan latentnosti od 98 dana. Od tih osam slučajeva, kod dva slučaja akutnog zatajenja jetre je bila neophodna transplantacija jetre. U kontekstu ukupne izloženosti dejstvu tocilizumaba na globalnoj razini od oko 1.066.849 pacijenata (882.370,3 pacijent-godina) do 10. aprila 2018. godine, ovi događaji se smatraju rijetkim a profil odnosa koristi i rizika kod primjene tocilizumaba, za odobrene indikacije, ostaje povoljan.

Kako bismo osigurali adekvatno praćenje sigurnosti primjene lijeka, u svjetlu ovog novog važnog identifikovanog rizika, kod pacijenata oboljelih od RA, arteritisa džinovskih ćelija, pJIA i sJIA, razine ALT i AST sada treba pratiti svakih 4 do 8 nedjelja tokom prvih 6 mjeseci liječenja, a nakon toga, svakih 12 nedjelja.

Kompanija Roche blisko sarađuje sa zdravstvenim vlastima kako bi se ažurirale informacije koje se koriste za označavanje lijeka, a u cilju da se uključe informacije o ovom identifikovanom riziku od hepatotoksičnosti, te kako bi se učestalost praćenja razine jetrenih transaminaza proširila na indikacije sJIA i pJIA. Zdravstveni radnici treba da se pridržavaju uputa, uključujući modifikacije doze i prekid primjene tocilizumaba, u skladu sa odobrenim informacijama koje se koriste za označavanje lijeka

### ***Poziv na prijavljivanje***

Zdravstveni radnici treba da prijave svaki neželjeni događaj za koji se sumnja da je povezan sa primjenom lijeka Actemra® (tocilizumab) u skladu sa nacionalnim sistemom spontanog prijavljivanja:

Agencija za lijekove i medicinska sredstva BiH

Veljka Mlađenovića bb

78000 Banja Luka

telefon 051 456 040, 456 050

faks 051 450 301

internet adresa [www.almbih.gov.ba](http://www.almbih.gov.ba)

e-mail: [ndl@almbih.gov.ba](mailto:ndl@almbih.gov.ba); [i.petricusic@almbih.gov.ba](mailto:i.petricusic@almbih.gov.ba); [m.kondza@almbih.gov.ba](mailto:m.kondza@almbih.gov.ba)



**Kontakt-osoba u kompaniji**

Ukoliko imate bilo kakvih pitanja u vezi sa primjenom lijeka Actemra® (tocilizumab), molimo vas da nam se obratite, na sljedeću adresu:

Zmaja od Bosne 7

71000 Sarajevo

telefon 033 568 486, 568 450

faks 033 568 495

e-mail adresa: [bosnia.drugsafety@roche.com](mailto:bosnia.drugsafety@roche.com) ili [bosnia.medinfo@roche.com](mailto:bosnia.medinfo@roche.com)

S poštovanjem,

ROCHE d.o.o. – ROCHE Ltd Sarajevo



  
**Dr Gordan Tahirović**

DIREKTOR MEDICINSKOG ODJELA

  
**Dr Sabina Polimac Šuman**

MENADŽER ZA SIGURNOST LIJEKOVA/ FARMAKOVIGILANCU

  
**Mr ph. Srđan Lučić**

MENADŽER ZA REGULATORNE POSLOVE