

**NOTA INFORMATIVA IMPORTANTE
CONCORDATA CON LE AUTORITA' REGOLATORIE EUROPEE
E L'AGENZIA DEL FARMACO (AIFA))**

27 Giugno 2019

RoActemra® (tocilizumab): raro rischio di grave danno epatico, compresa insufficienza epatica acuta che ha richiesto il trapianto

Gentile Dottoressa, Egregio Dottore,
F. Hoffmann-La Roche, in accordo con l'Agencia Europea dei Medicinali (EMA) e l'Agencia Italiana del Farmaco (AIFA), desidera metterla al corrente di quanto segue.

Sintesi

- Nei pazienti trattati con tocilizumab sono stati osservati episodi di grave danno farmaco-indotto al fegato, tra cui: insufficienza epatica acuta, epatite e ittero che in alcuni casi hanno richiesto un trapianto di fegato. La frequenza dell'epatotossicità grave è considerata rara.
- Occorre avvisare i pazienti di rivolgersi subito a un medico qualora manifestino segni e sintomi di danno epatico.
- Nei pazienti con indicazioni reumatologiche, i livelli di alanina aminotransferasi (ALT) e aspartato aminotransferasi (AST) devono essere monitorati ogni 4-8 settimane per i primi 6 mesi di trattamento e, successivamente, ogni 12 settimane.
- È necessario prestare cautela nel momento in cui si valuta l'inizio del trattamento nei pazienti con livelli di ALT o AST > 1,5 volte l'ULN (limite superiore della norma). Il trattamento non è raccomandato nei pazienti con i livelli di ALT o AST >5 volte l'ULN.
- Nel caso in cui vengano identificate anomalie nei livelli degli enzimi epatici, potrebbero rendersi necessarie modifiche della dose di tocilizumab (riduzione della dose, sospensione o interruzione della terapia). Le modifiche raccomandate della dose rimangono invariate (consultare le raccomandazioni riportate nel Riassunto delle Caratteristiche del Prodotto approvato).

Informazioni generali sul problema di sicurezza

Tocilizumab è indicato per il trattamento di:

- artrite reumatoide (AR);
- arterite a cellule giganti (ACG) nei pazienti adulti [solo formulazione s.c.];
- artrite idiopatica giovanile poliarticolare (AIGp) nei pazienti di età uguale o superiore a 2 anni;
- artrite idiopatica giovanile sistemica (AIGs).

Tocilizumab causa notoriamente un innalzamento transitorio o intermittente dei livelli delle transaminasi epatiche da lieve a moderato, con una frequenza maggiore quando usato in associazione con farmaci potenzialmente epatotossici (per es. metotressato).

Una valutazione cumulativa dei casi di grave danno epatico, compresa l'insufficienza epatica, segnalati con tocilizumab ha identificato 8 casi di danno farmaco-indotto al fegato correlato a tocilizumab, che comprendevano insufficienza epatica acuta, epatite e ittero.

Questi eventi si sono manifestati in un periodo compreso tra 2 settimane e oltre 5 anni dopo l'inizio del trattamento con tocilizumab, con una latenza mediana di 98 giorni. Due casi di insufficienza epatica acuta hanno richiesto il trapianto di fegato.

In base ai dati tratti dalle sperimentazioni cliniche, questi eventi di grave danno al fegato sono considerati rari e il profilo beneficio/rischio di tocilizumab nelle indicazioni approvate rimane favorevole.

Nei pazienti con AR, ACG, AIGp e AIGs, i livelli di ALT e AST devono essere monitorati ogni 4-8 settimane per i primi 6 mesi di trattamento e successivamente ogni 12 settimane.

Le informazioni prescrittive attualmente approvate non raccomandano il trattamento con tocilizumab nei pazienti con livelli elevati di ALT o AST maggiori di 5 volte il limite superiore della norma (ULN). È necessario continuare a prestare cautela nel momento in cui si valuta l'inizio del trattamento con tocilizumab nei pazienti con livelli di ALT o AST maggiori di 1,5 volte l'ULN.

Rimangono invariate le modifiche della dose di tocilizumab raccomandate (riduzione della dose, sospensione o interruzione della terapia) a causa di anomalie negli enzimi epatici; consultare le raccomandazioni riportate nel riassunto delle caratteristiche del prodotto approvato.

Si tenga presente che questi aggiornamenti non si applicano all'indicazione per il trattamento della sindrome da rilascio di citochine (CRS).

Invito alla segnalazione

La segnalazione delle reazioni avverse sospette che si verificano dopo l'autorizzazione del medicinale è importante, in quanto permette un monitoraggio continuo del rapporto beneficio/rischio del medicinale. Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta <http://www.agenziafarmaco.gov.it/content/come-segnalare-una-sospetta-reazione-avversa>.

L'AIFA coglie l'occasione per ricordare a tutti gli Operatori Sanitari l'importanza della segnalazione delle sospette reazioni avverse da farmaci, quale strumento indispensabile per confermare un rapporto beneficio/rischio favorevole nelle reali condizioni di impiego.

Le segnalazioni di Sospetta Reazione Avversa da farmaci devono essere inviate al Responsabile di Farmacovigilanza della Struttura di appartenenza dell'Operatore stesso. La presente Nota Informativa viene anche pubblicata sul sito dell'AIFA (<http://www.agenziafarmaco.gov.it>) la cui consultazione regolare è raccomandata per la migliore informazione professionale e di servizio al cittadino.