



WICHTIGE MITTEILUNG

Adresse

Reinach, 18. Juni 2019

Wichtige sicherheitsrelevante Informationen

Actemra®(Tocilizumab) – Identifizierung eines neuen wichtigen Risikos: Hepatotoxizität

Sehr geehrte Frau Doktor, sehr geehrter Herr Doktor

Roche Pharma (Schweiz) AG möchte Sie in Absprache mit Swissmedic über folgenden Sachverhalt informieren:

Zusammenfassung

- **Bei Anwendung von Actemra® (Tocilizumab) sind schwerwiegende, medikamenteninduzierte Leberschädigungen, einschliesslich akutem Leberversagen, Hepatitis und Ikterus, aufgetreten, die in einigen Fällen eine Lebertransplantation erforderlich machten. Das Auftreten einer schwerwiegenden Hepatotoxizität wird als selten erachtet.**
- **In der aktuell zugelassenen Fachinformation wird die Tocilizumab-Behandlung von Patienten mit Erhöhung der Alaninaminotransferase (ALT) oder Aspartataminotransferase (AST) auf mehr als das 5-Fache des Normalwerts (ULN) nicht empfohlen. Wenn die Einleitung einer Tocilizumab-Behandlung bei Patienten mit ALT oder AST über 1,5 x ULN in Betracht gezogen wird, ist weiterhin Vorsicht geboten.**
- **Bei Patienten mit rheumatoider Arthritis (RA), Riesenzellerarthritis (RZA), polyartikulärer juveniler idiopathischer Arthritis (pJIA) und systemischer juveniler idiopathischer Arthritis (sJIA) sollten die ALT- und AST-Werte nun in den ersten 6 Behandlungsmonaten alle 4 bis 8 Wochen und danach alle 12 Wochen kontrolliert werden.**

- **Die empfohlenen Dosisanpassungen (Reduzierung, Unterbrechung oder Absetzen) von Tocilizumab aufgrund von anomalen Leberenzymwerten bleiben unverändert bestehen. Es sind die Hinweise in der zugelassenen Fachinformation zu beachten.**

Hintergrundinformationen im Zusammenhang mit den Sicherheitsbedenken

Tocilizumab ist angezeigt zur Behandlung von:

- rheumatoider Arthritis (RA) [Darreichungsformen zur Anwendung i.v. und s.c.]
- Riesenzellerteriitis (Giant Cell Arteritis, GCA) bei erwachsenen Patienten [nur Darreichungsform zur Anwendung s.c.]
- polyartikulärer juveniler idiopathischer Arthritis (pJIA) [Darreichungsformen zur Anwendung i.v. und s.c.] bei Patienten ab 2 Jahren.
- systemischer juveniler idiopathischer Arthritis (sJIA) [Darreichungsformen zur Anwendung i.v.] bei Patienten ab 2 Jahren.

Tocilizumab ist zudem zur Behandlung des chimären Antigenrezeptor(CAR)-T-Zell-induzierten schweren oder lebensbedrohlichen Zytokin-Freisetzungssyndroms (Cytokine Release Syndrome, CRS) bei erwachsenen und pädiatrischen Patienten ab 2 Jahren angezeigt.

Es ist bekannt, dass Tocilizumab vorübergehende oder intermittierende, leichte bis mässige Erhöhungen der Lebertransaminasen verursacht, deren Häufigkeit sich insbesondere bei Anwendung in Kombination mit potenziell hepatotoxischen Arzneimitteln (z. B. Methotrexat) erhöht. Unter Einschluss aller verfügbaren klinischen Datenquellen, Anwendungsbeobachtung nach der Zulassung, einschliesslich Daten des Meldesystems der FDA für Nebenwirkungen (FAERS) und der Eudravigilance(EV)-Datenbank, sowie von Daten aus der Fachliteratur wurde eine kumulative, umfassende Beurteilung schwerwiegender Leberschäden und von Leberversagen, über die im Zusammenhang mit Tocilizumab berichtet wurde, durchgeführt.

Die Zulassungsinhaberin hat acht Fälle von mittelgradiger bis schwerer arzneimittelinduzierter Leberschädigung, einschliesslich von akutem Leberversagen, Hepatitis und Ikterus, im Zusammenhang mit Tocilizumab festgestellt. Diese Ereignisse traten 2 Wochen bis mehr als 5 Jahre nach Beginn der Gabe von Tocilizumab mit einer mittleren Latenz von 98 Tagen auf. Bei zwei dieser acht Fälle handelte es sich um ein akutes Leberversagen, das eine Lebertransplantation erforderlich machte. In Anbetracht der weltweiten Tocilizumab-Anwendung bei insgesamt rund 1'066'849 Patienten (882'370.3 PJ) bis zum



10. April 2018 sind diese Ereignisse als selten einzustufen, und das Nutzen-Risiko-Profil von Tocilizumab in den zugelassenen Indikationen wird nach wie vor als günstig erachtet.

Um angesichts dieses neu identifizierten wichtigen Risikos eine angemessene Sicherheitsüberwachung zu gewährleisten, sollten die ALT- und AST-Werte bei Patienten mit RA, RZA, pJIA und sJIA nun in den ersten 6 Behandlungsmonaten alle 4 bis 8 Wochen und danach alle 12 Wochen kontrolliert werden.

Weitere Informationen

Roche Pharma (Schweiz) AG arbeitet eng mit Swissmedic zusammen, um die Fachinformation in Bezug auf dieses identifizierte Hepatotoxizitätsrisiko zu aktualisieren und die Häufigkeit der Überwachung der Lebertransaminasen auszudehnen. Medizinische Fachpersonen sollten die Empfehlungen, auch zur Dosisanpassung und zum Absetzen von Tocilizumab, in der zugelassenen Fachinformation beachten.

Die aktualisierten Arzneimittelinformationen werden auf der Website von Swissmedic unter www.swissmedicinfo.ch publiziert werden.

Aufruf zur Meldung unerwünschter Arzneimittelwirkungen

Für Meldungen über unerwünschte Arzneimittelwirkungen (UAW) empfiehlt Swissmedic, das dafür entwickelte Meldeportal Electronic Vigilance System (ELViS) zu verwenden. Alle erforderlichen Informationen hierzu sind unter www.swissmedic.ch zu finden.

Sollten Sie Fragen haben oder zusätzliche Informationen zur Anwendung von Actemra benötigen, wenden Sie sich bitte an Dr. med. Kerstin Ebel, Director Medical Affairs (Tel.: 061 715 42 28, kerstin.ebel@roche.com) oder Dr. Laura Heimann-Keglowich, Medical Manager Autoimmune Diseases (Tel.: 061 715 42 69, laura.heimann@roche.com).



Freundliche Grüsse

Roche Pharma (Schweiz) AG

Dr. med. Kerstin Ebel
Director Medical Affairs

Dr. med. Wolfgang Specker
Head of Drug Safety & PoC Medical Information
Local Safety Responsible