

24.03.2017.

Pismo zdravstvenim radnicima o važnosti pridržavanja smjernica za praćenje srčane funkcije tijekom i nakon liječenja trastuzumabom (Herceptin) radi smanjenja učestalosti i težine disfunkcije lijeve klijetke i kongestivnog zatajenja srca

Poštovani,

U svojstvu zastupnika društva Roche Registration Ltd, koje je nositelj odobrenja za stavljanje lijeka Herceptin u promet u Republici Hrvatskoj, u suradnji s Agencijom za lijekove i medicinske proizvode (HALMED) i Europskom agencijom za lijekove (EMA), ovim pismom želimo naglasiti važnost praćenja srčane funkcije sukladno informacijama navedenim u Sažetku opisa svojstava lijeka Herceptin (trastuzumab).

Sažetak:

Cilj ovog pisma je naglasiti važnost informacija o praćenju srčane funkcije i algoritmu liječenja kod primjene trastuzumaba koje se navode u Sažetku opisa svojstava lijeka Herceptin (trastuzumab) odobrenom u EU-u, kako bi se osiguralo odgovarajuće liječenje disfunkcije lijeve klijetke i kongestivnog zatajenja srca.

Liječnike koji propisuju navedeni lijek i liječnike koji prate srčanu funkciju podsjećamo da:

- Kardiološke procjene, istovjetne onoj koja se provodi na početku liječenja, potrebno je ponavljati svaka 3 mjeseca tijekom liječenja trastuzumabom.
- Treba se pridržavati pravila za prekid liječenja navedenih u dijelu 4.2 ('Doziranje i način primjene') Sažetka opisa svojstava lijeka Herceptin (trastuzumab) odobrenog u EU-u, uključujući slučajeve kada postotak ejejske frakcije lijeve klijetke (LVEF) padne za ≥ 10 postotnih bodova od početne vrijednosti i ispod 50% – tada liječenje trastuzumabom treba privremeno prekinuti, a LVEF ponovno procijeniti unutar približno 3 tjedna.
- Trastuzumab se ne smije primjenjivati u kombinaciji s antraciklinima prilikom liječenja metastatskog raka dojke i adjuvantnog liječenja raka dojke. Pogledajte dio 4.4 ('Posebna upozorenja i mjere opreza pri uporabi') Sažetka opisa svojstava lijeka Herceptin odobrenog u EU-u.
- Nakon prekida liječenja trastuzumabom, bolesnike je potrebno pratiti svakih 6 mjeseci do 24 mjeseca nakon posljednje primjene trastuzumaba. Za bolesnike liječene kemoterapijom koja sadrži antracikline preporučuje se daljnje praćenje, i to jednom godišnje tijekom razdoblja do 5 godina nakon posljednje primjene trastuzumaba, ili dulje ako se primijeti daljnje smanjenje LVEF-a.

- Ako se tijekom liječenja trastuzumabom razvije simptomatsko zatajivanje srca, potrebno je primijeniti standardne lijekove za kongestivno zatajenje srca. U većine bolesnika iz pivotalnih kliničkih ispitivanja kod kojih su se razvili kongestivno zatajenje srca ili asimptomatska disfunkcija srca, stanje se poboljšalo uz standardnu terapiju za kongestivno zatajenje srca, koja se sastoji od inhibitora angiotenzin konvertirajućeg enzima (ACE) ili blokatora angiotenzinskih receptora i beta-blokatora.
- Srčana funkcija i dalje se mora pratiti mjerenjem LVEF-a: biološki biljezi mogu se koristiti kao pomoćno sredstvo u bolesnika pod posebnim rizikom od razvoja kongestivnog zatajenja srca, ali oni ne mogu zamijeniti procjenu LVEF-a ultrazvukom srca ili radionuklidnom ventrikulografijom (MUGA).
- Liječnici koji propisuju lijek trebali bi upozoriti druge liječnike zadužene za praćenje bolesnika liječenih trastuzumabom na važnost nastavka redovitog praćenja srčane funkcije u skladu sa Sažetkom opisa svojstava lijeka Herceptin (trastuzumab) odobrenim u EU-u.

Dodatne informacije

Iako nema novih sigurnosnih signala povezanih s rizikom za srčanu funkciju kod liječenja trastuzumabom, rezultati anketa pokazali su da se pridržavanje režima praćenja srčane funkcije može poboljšati kako bi se smanjila učestalost i težina disfunkcije lijeve klijetke i kongestivnog zatajenja srca u bolesnika liječenih trastuzumabom.

Pokazalo se da je rizik za srčanu funkciju kod liječenja trastuzumabom u nekih bolesnika reverzibilan nakon prekida liječenja, što dodatno naglašava važnost praćenja LVEF-a tijekom liječenja trastuzumabom i nakon prekida njegove primjene.

Prema važećem Sažetku opisa svojstava lijeka Herceptin (trastuzumab) odobrenom u EU-u, Herceptin se smije primjenjivati samo u bolesnika s metastatskim ili ranim rakom dojke i metastatskim rakom želuca čije tumorske stanice pokazuju ili povećanu ekspresiju HER2 ili amplifikaciju gena HER2, potvrđenu preciznom i validiranom metodom.

Poziv na prijavljivanje nuspojava

Sve sumnje na nuspojave potrebno je prijaviti Agenciji za lijekove i medicinske proizvode (HALMED) putem:

- on-line aplikacije za prijavu nuspojava dostupne na internetskim stranicama www.halmed.hr. HALMED poziva zdravstvene radnike na korištenje ove aplikacije, iako je ona primarno namijenjena za prijave sumnji na nuspojavu od strane pacijenata, kako bi proces prijavljivanja sumnji na nuspojave bio što jednostavniji. Prijave poslane ovim putem jednako se boduju od strane komore kao i prijave poslane poštom, telefaksom ili elektroničkom poštom. Kontakt podatke prilikom slanja prijave putem ove aplikacije potrebno je navesti u polju „Dodatni komentari“.

- obrasca dostupnog na internetskim stranicama www.halmed.hr. Prijave je moguće poslati elektronskom poštom u Word formatu (nuspojave@halmed.hr), poštom (Ksaverska cesta 4, 10 000 Zagreb) ili telefaksom (01/488 41 10).

Kontaktni podaci u Hrvatskoj

Za dodatne informacije obratite se:

Roche d.o.o., Ulica grada Vukovara 269a, 10000 Zagreb
Tel. 01 4722 333

S poštovanjem,

U ime Roche Registration Ltd,

Roche d.o.o.



Zrinka Sulić Milišić, dr.med.

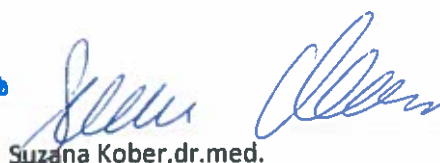
Lokalna odgovorna osoba za farmakovigilanciju



Milorad Gošev, dr.med.

Generalni Direktor

roche d.o.o.
za trgovinu i usluge
Ulica grada Vukovara 269a, Zagreb
8



Suzana Kober, dr.med.

Direktorica medicinskog odjela (prokurist)

Prilog

1. Izvadak iz Sažetka opisa svojstava lijeka Herceptin

Izvadak iz Sažetka opisa svojstava lijeka

Herceptin 150 mg prašak za koncentrat za otopinu za infuziju
Herceptin 600 mg otopina za injekciju u bočici

trastuzumab

4.2 Doziranje i način primjene

Doziranje

Smanjenje doze

Ako postotak ejeckijske frakcije lijeve klijetke (engl. *left ventricular ejection fraction*, LVEF) padne za ≥ 10 bodova od početne vrijednosti I TAKODER na manje od 50%, terapiju je potrebno prekinuti i ponoviti procjenu LVEF-a unutar otprilike 3 tjedna. Ako se LVEF ne poboljša ili se još više smanji, ili ako se razvije simptomatsko kongestivno zatajenje srca (CHF), potrebno je ozbiljno razmotriti mogućnost prekida liječenja lijekom Herceptin, osim u slučaju kada koristi za pojedinog bolesnika nadmašuju rizike. Sve takve bolesnike treba uputiti na kardiološki pregled i pratiti.

4.4 Posebna upozorenja i mjere opreza pri uporabi

Disfunkcija srca

Opća razmatranja

U bolesnika liječenih lijekom Herceptin postoji povećan rizik od razvoja kongestivnog zatajenja srca (engl. *congestive heart failure*, CHF) (klase II-IV prema *New York Heart Association* [NYHA]) ili asimptomatske disfunkcije srca. Ti su događaji primijećeni u bolesnika koji su primali monoterapiju lijekom Herceptin ili Herceptin u kombinaciji s paklitakselom ili docetakselom, osobito nakon kemoterapije koja je sadržavala antracikline (doksorubicin ili epirubicin). Navedeni događaji mogu biti umjereni do teški i u nekim slučajevima povezani sa smrtnim ishodom (vidjeti dio 4.8). Osim toga, neophodan je oprez pri liječenju bolesnika u kojih postoji povećan srčani rizik, npr. hipertenzija, dokumentirana bolest koronarnih arterija, kongestivno zatajenje srca, ejeckijska frakcija lijeve klijetke (LVEF) < 55%, starija dob.

Svi bolesnici koji su kandidati za liječenje lijekom Herceptin, osobito oni prethodno liječeni antraciklinima i ciklofosamidom (AC protokol), prije početka liječenja moraju obaviti osnovni kardiološki pregled koji uključuje uzimanje anamneze, fizikalni pregled, elektrokardiogram (EKG), ultrazvuk srca i/ili radionuklidnu ventrikulografiju (MUGA) ili magnetsku rezonanciju. Praćenjem je moguće uočiti bolesnike koji razvijaju disfunkciju srca. Kardiološke preglede, istovjetne onom obavljenom u sklopu početne procjene, potrebno je ponavljati svaka 3 mjeseca tijekom liječenja te svakih 6 mjeseci nakon završetka liječenja do 24 mjeseca od posljednje primjene lijeka Herceptin. Potrebna je pomna procjena rizika i koristi liječenja prije donošenja odluke o liječenju lijekom Herceptin.

Na temelju populacijske farmakokinetičke analize svih dostupnih podataka (vidjeti dio 5.2), trastuzumab može biti prisutan u cirkulaciji do 7 mjeseci nakon prestanka liječenja lijekom Herceptin. U bolesnika koji nakon prestanka liječenja lijekom Herceptin počnu uzimati antracikline postoji povećan rizik disfunkcije srca. Ako je moguće, uputno je izbjegavati primjenu antraciklinske terapije do 7 mjeseci nakon prestanka primjene lijeka Herceptin. Ako se antraciklini ipak primijene, potrebno je pažljivo pratiti srčanu funkciju bolesnika.

U bolesnika u kojih nakon početne procjene postoji sumnja na kardiovaskularnu bolest potrebno je razmotriti formalnu kardiološku procjenu. Funkciju srca potrebno je pratiti tijekom liječenja (primjerice, svakih 12 tjedana) u svih bolesnika. Na taj je način moguće uočiti bolesnike koji razvijaju disfunkciju srca. Bolesnicima koji razviju asimptomatsku disfunkciju srca mogli bi koristiti češći pregledi (primjerice, svakih 6-8 tjedana). Ako se u bolesnika primijeti kontinuirano smanjenje funkcije lijeve klijetke, koje ostaje asimptomatsko, potrebno je razmotriti prekid terapije lijekom Herceptin ako ona nije polučila nikakvu kliničku korist.

Sigurnost kontinuirane ili ponovne primjene lijeka Herceptin u bolesnika u kojih se razvila disfunkcija srca nije prospektivno ispitana. Ako postotak LVEF-a padne za ≥ 10 bodova ispod početne vrijednosti I TAKOĐER na manje od 50 %, terapiju je potrebno prekinuti i ponoviti procjenu LVEF-a unutar otprilike 3 tjedna. Ako se LVEF ne poboljša ili se još više smanji, ili ako se razvije simptomatsko kongestivno zatajenje srca, potrebno je ozbiljno razmotriti mogućnost prekida terapije lijekom Herceptin, osim u slučaju kada koristi za pojedinog bolesnika nadmašuju rizike. Sve takve bolesnike treba uputiti na kardiološki pregled i pratiti.

Ako se tijekom liječenja lijekom Herceptin razvije simptomatsko zatajenje srca, potrebno je primijeniti standardne lijekove koji se propisuju za CHF. U većine bolesnika u pivotalnim kliničkim ispitivanjima u kojih se razvio CHF ili asimptomatska disfunkcija srca, stanje se poboljšalo primjenom standardnog liječenja CHF-a inhibitorom angiotenzin konvertirajućeg enzima (ACE inhibitorom) ili blokatorom angiotenzinskih receptora i beta-blokatorom. Većina bolesnika sa simptomima srčane bolesti i dokazanom kliničkom koristi liječenja lijekom Herceptin nastavila je liječenje bez dodatnih klinički manifestnih srčanih događaja.

Metastatski rak dojke

Kod liječenja metastatskog raka dojke ne smiju se istodobno davati Herceptin i antraciklini.

U bolesnika s metastatskim rakom dojke koji su prethodno primali antracikline je također povećan rizik od disfunkcije srca pri liječenju lijekom Herceptin, premda je on manji od rizika u bolesnika koji istodobno primaju Herceptin i antracikline.

Rani rak dojke

U bolesnika s ranim rakom dojke, kardiološki pregled istovjetan onom obavljenom u sklopu početne procjene, potrebno je ponavljati svaka 3 mjeseca tijekom liječenja te svakih 6 mjeseci nakon završetka liječenja do 24 mjeseca od posljednje primjene lijeka Herceptin. U bolesnika koji primaju kemoterapiju koja sadrži antracikline, preporučuje se daljnje praćenje jednom godišnje do 5 godina od posljednje primjene lijeka Herceptin ili dulje ako je uočeno daljnje smanjenje LVEF-a.

Bolesnici koji su imali infarkt miokarda (IM) u anamnezi, anginu pectoris koju treba liječiti, ranije ili postojeće kongestivno zatajenje srca (NYHA klase II-IV), LVEF < 55%, neku drugu kardiomiopatiju, srčanu aritmiju koju treba liječiti, klinički značajnu bolest srčanih zalistaka, loše kontroliranu hipertenziju (hipertenzija kontrolirana standardnim liječenjem nije predstavljala prepreku) i hemodinamički učinkovit perikardijalni izljev bili su isključeni iz pivotalnih ispitivanja adjuvantnog i neoadjuvantnog liječenja ranog raka dojke lijekom Herceptin, pa se liječenje za te bolesnike ne može preporučiti.

Adjuvantno liječenje

Kod adjuvantnog liječenja ne smiju se istodobno davati Herceptin i antraciklini.

U bolesnika s ranim rakom dojke zabilježeno je povećanje incidencije simptomatskih i asimptomatskih srčanih događaja pri primjeni lijeka Herceptin nakon kemoterapije antraciklinima, u odnosu na njegovu primjenu nakon neantraciklinskog protokola s docetakselom i karboplatinom, a taj je porast incidencije bio izraženiji kada se Herceptin primjenjivao istodobno s taksanima nego kada se

primjenjivao nakon terapije taksanima. Bez obzira na kemoterapijski protokol, većina simptomatskih srčanih događaja zabilježena je u prvih 18 mjeseci. U jednom od 3 provedena pivotalna ispitivanja s medijanom vremena praćenja od 5,5 godina (BCIRG006), u bolesnica koje su nakon antraciklinske terapije Herceptin primale istodobno s taksanima, zabilježen je kontinuirani porast kumulativne stope simptomatskih srčanih događaja ili događaja povezanih s LVEF-om; do 2,37% u odnosu na oko 1% u dvije usporedne skupine (antraciklin plus ciklofosfamid uz nastavak liječenja taksanima te kombinacija taksana, karboplatina i lijeka Herceptin).

Faktori rizika za srčani događaj utvrđeni u četiri velika ispitivanja adjuvantnog liječenja uključivali su stariju dob (> 50 godina), nizak LVEF (< 55%) na početku liječenja, prije ili nakon početka liječenja paklitakselom, pad LVEF-a za 10-15 bodova te prethodnu ili istodobnu primjenu antihipertenziva. U bolesnika koji su Herceptin primali nakon završetka adjuvantne kemoterapije, rizik od disfunkcije srca povezivao se s većom kumulativnom dozom antraciklina primijenjenoga prije početka liječenja lijekom Herceptin te indeksom tjelesne mase (BMI) većim od 25 kg/m².

Neoadjuvantno-adjuvantno liječenje

U bolesnika s ranim rakom dojke koji zadovoljavaju uvjete za neoadjuvantno-adjuvantno liječenje Herceptin se smije davati istodobno s antraciklinima isključivo u bolesnika koji prije nisu primali kemoterapiju i samo uz protokole s niskim dozama antraciklina tj. onih s najvećom kumulativnom dozom doksorubicina od 180 mg/m² ili epirubicina od 360 mg/m².

Ako su bolesnici u sklopu neoadjuvantnog liječenja istodobno primali antracikline u niskim dozama i Herceptin, nakon operacije ne smiju primiti nikakvu drugu citotoksičnu kemoterapiju. U drugim se situacijama odluka o potrebi za dodatnom citotoksičnom kemoterapijom donosi na temelju individualnih čimbenika.

Iskustvo s istodobnom primjenom trastuzumaba i protokola s niskim dozama antraciklina zasada je ograničeno na dva ispitivanja (MO16432 i BO22227).

U pivotalnom ispitivanju MO16432, Herceptin se primjenjivao istodobno s neoadjuvantnom kemoterapijom koja se sastojala od tri ciklusa doksorubicina (kumulativna doza 180 mg/m²).

Incidencija simptomatske disfunkcije srca u skupini koja je primala Herceptin iznosila je 1,7%.

Pivotalno ispitivanje BO22227 bilo je dizajnirano tako da dokaže neinferiornost liječenja supkutanom formulacijom lijeka Herceptin u odnosu na intravensku formulaciju lijeka Herceptin na temelju dviju primarnih mjera ishoda - za farmakokinetiku i djelotvornost (C_{trough} trastuzumaba prije primjene doze u 8. ciklusu odnosno stopa potpunog patološkog odgovora [engl. *pathological complete response*, pCR] pri definitivnom kirurškom zahvatu) (vidjeti dio 5.1 Sažetka opisa svojstava lijeka za supkutanu formulaciju lijeka Herceptin). U pivotalnom ispitivanju BO22227, Herceptin se primjenjivao istodobno s neoadjuvantnom kemoterapijom koja se sastojala od četiri ciklusa epirubicina (kumulativna doza: 300 mg/m²); nakon medijana praćenja od 40 mjeseci, incidencija kongestivnog zatajenja srca iznosila je 0,0% u skupini koja je primala Herceptin za intravensku primjenu.

Kliničko iskustvo u bolesnika starijih od 65 godina je ograničeno.

4.8 Nuspojave

Opis odabranih nuspojava

Disfunkcija srca

Kongestivno zatajenje srca (NYHA klase II – IV), česta je nuspojava kod primjene lijeka Herceptin, ponekad povezana i sa smrtnim ishodom (vidjeti dio 4.4). U bolesnika liječenih lijekom Herceptin primijećeni su znakovi i simptomi disfunkcije srca, poput dispneje, ortopneje, pojačanog kašlja, plućnog edema, trećeg srčanog zvuka ili smanjene ejekcijske frakcije klijetke (vidjeti dio 4.4).

U 3 pivotalna klinička ispitivanja adjuvantne primjene lijeka Herceptin u kombinaciji s kemoterapijom, incidencija disfunkcije srca stupnja 3/4 (osobito simptomatsko kongestivno zatajenje srca) je bila slična u bolesnika koji su primili samo kemoterapiju (dakle, nisu primili Herceptin) i u bolesnika koji su primili Herceptin nakon taksana (0,3-0,4%). Učestalost je bila najviša u bolesnika koji su Herceptin primili istodobno s taksanima (2,0%). U neoadjuvantnom liječenju, iskustvo s istodobnom primjenom lijeka Herceptin i niske doze antraciklina je ograničeno (vidjeti dio 4.4).

Kada se Herceptin primjenjivao nakon završetka adjuvantne kemoterapije, zatajenje srca NYHA klase III-IV primijećeno je u 0,6% bolesnika iz skupine liječene godinu dana nakon medijana od 12 mjeseci praćenja. U ispitivanju BO16348, nakon medijana praćenja od 8 godina, incidencija teškog kongestivnog zatajenja srca (NYHA klase III i IV) u skupini liječenoj 1 godinu lijekom Herceptin iznosila je 0,8%, dok je stopa blage simptomatske i asimptomatske disfunkcije lijeve klijetke iznosila 4,6%.

Reverzibilnost teškog kongestivnog zatajenja srca (definirana kao slijed od najmanje dviju uzastopnih vrijednosti LVEF \geq 50% nakon događaja) bila je primjetna u 71,4% bolesnika liječenih lijekom Herceptin. Reverzibilnost blage simptomatske i asimptomatske disfunkcije lijeve klijetke dokazana je u 79,5% bolesnika liječenih lijekom Herceptin. Približno 17% događaja povezanih s disfunkcijom srca nastupilo je nakon završetka liječenja lijekom Herceptin.

U pivotalnim ispitivanjima intravenske formulacije lijeka Herceptin u metastatskoj bolesti, incidencija srčane disfunkcije kretala se između 9% i 12% kod primjene u kombinaciji s paklitakselom, u usporedbi s 1% - 4% kod primjene samo paklitaksela. Kod primjene u monoterapiji, stopa je iznosila 6% do 9%. Najviša stopa srčane disfunkcije zabilježena je u bolesnicima koje su primale Herceptin istodobno s antraciklinom/ciklofosfamidom (27%), što je bilo značajno više nego kod primjene samo antraciklina/ciklofosfamida (7% - 10%). U kasnijem ispitivanju u kojem se prospektivno pratila srčana funkcija, incidencija simptomatskog kongestivnog zatajenja srca bila je 2,2% u bolesnicima koje su primale Herceptin i docetaksel, u usporedbi s 0% u bolesnicima koje su primale samo docetaksel. U većine bolesnicima (79%) u kojih se u tim ispitivanjima razvila srčana disfunkcija došlo je do poboljšanja nakon što su primile standardnu terapiju za kongestivno zatajenje srca.