

**Dôležité informácie
o opatreniach na
minimalizáciu rizika**

výskytu ILD/pneumoniídy pri
liečbe liekom ENHERTU
(trastuzumab deruxtekan)

Príručka pre zdravotníckych pracovníkov

ENHERTU ▼

trastuzumab deruxtekan

▼ Tento liek je predmetom ďalšieho monitorovania. To umožní rýchle získanie nových informácií o bezpečnosti. Od zdravotníckych pracovníkov sa vyžaduje, aby hlásili akékoľvek podozrenia na nežiaduce reakcie.

Táto príručka pre zdravotníckych pracovníkov (ZP) je

- určená ZP, aby si ju prečítali pred predpísaním a podaním lieku ENHERTU,
- dôležitým nástrojom na zabezpečenie včasného rozpoznania a diagnostikovania ILN/pneumonitídy s cieľom umožniť rýchlu a primeranú liečbu a minimalizovať závažné následky,
- pripomienkou, že je potrebné odovzdať **Kartu pacienta** každému pacientovi, ktorému má byť prvýkrát podaný liek ENHERTU, alebo ktorý požiada o novú kópiu tejto karty.

V tejto príručke nie sú uvedené všetky nežiaduce účinky. Prosím, prečítajte si Súhrn charakteristických vlastností lieku ENHERTU*, vrátane dávkovania, osobitných upozornení a opatrení pri používaní.

* Aktuálne platný Súhrn charakteristických vlastností lieku (SPC) je dostupný na webovej stránke Štátneho ústavu pre kontrolu liečiv na adrese <https://www.sukl.sk>

Čo je ENHERTU?

ENHERTU je konjugát protilátky namierenej proti HER2 s inhibítorom topoizomerázy (informácie o schválených indikáciách nájdete v schválenom SPC).

Čo je intersticiálne ochorenie pľúc (ILD)/pneumonitída?

ILD je širší pojem pre skupinu difúzných, parenchymatóznych ochorení pľúc, ktoré sa prejavujú nešpecifickým kašľom, horúčkou a dýchavičnosťou (dyspnoe), medzi ktoré patrí aj pneumonitída a idiopatická pľúcna fibróza (s neznámou príčinou).

Riziko ILN/pneumonitídy pri liečbe liekom ENHERTU

Pri liečbe liekom ENHERTU boli hlásené prípady intersticiálneho ochorenia pľúc (ILD) a/alebo pneumonitídy, vrátane fatálnych prípadov. V klinických štúdiách sa u približne 15 % pacientov vyskytla príhoda ILN, ako sa zistilo na základe nezávislého hodnotenia, hoci miera sa líši podľa typu nádoru. Viac ako 80 % z nich bolo stupňa 1 alebo 2 podľa CTCAE. Približne u 2 % pacientov sa vyskytli fatálne ILN. Medián času do prvého nástupu ILN bol približne 5 mesiacov. Ďalšie podrobnosti sú dostupné v SPC.¹

Identifikácia a minimalizácia ILN/pneumonitídy

Včasná diagnóza a vhodná liečba ILN/pneumonitídy sú zásadné na minimalizáciu závažných následkov. Pacientov je potrebné starostlivo sledovať a poučiť ich, aby okamžite hlásili prejavy alebo príznaky ILN/pneumonitídy (napr. kašeľ, dýchavičnosť v pokoji alebo pri námahe, horúčku, nevysvetliteľnú únavu, zníženú saturáciu kyslíkom a/alebo ďalšie nové, či zhoršujúce sa problémy s dýchaním). Pri prvom podozrení na ILN/pneumonitídu je nutné okamžite začať liečbu. U pacientov so stredne ťažkou poruchou funkcie obličiek sa pozoroval vyšší výskyt ILN/pneumonitídy stupňa 1 a 2. Pacienti so stredne ťažkou alebo ťažkou poruchou funkcie obličiek majú byť starostlivo sledovaní.

Vyšetrenia pri podozrení naILD/pneumonitídu

Akékoľvek príznakyILD/pneumonitídy sa majú ihneď vyšetriť.

Pri podozrení naILD/pneumonitídu^{2,3}

- Zvážte ďalšie vyšetrenia, ktoré by mali zahŕňať:
 - vyšetrenie počítačovou tomografiou s vysokým rozlíšením (HRCT)⁴
 - konzultácie s pneumológom (konzultácie infekčného ochorenia v prípade klinickej indikácie),
 - bronchoskopiu a bronchoalveolárnu laváž, ak je to klinicky indikované a vykonateľné,
 - funkčné vyšetrenie pľúc (vrátane FVC a CO difúznej kapacity) a pulznú oxymetriu (SpO₂),
 - klinické laboratórne testy:
 - stanovenie plynov z arteriálnej krvi, ak je klinicky indikované,
 - vyšetrenie krvi: hemokultúra, krvný obraz, diferenciálny počet leukocytov, CRP, markery asociované s intersticiálnou pneumóniou (KL-6, SP-A, SP-D)⁵
 - test na Covid-19 (SARS-CoV-2)

Všeobecné rizikové faktory spojené sILD/pneumonitídou súvisiace s ďalšími liekmi

Presné mechanizmy, prostredníctvom ktorých môže liek ENHERTU zapríčiniťILD, nie sú doteraz známe.⁶

Všeobecné rizikové faktory pre rozvojILD vyvolaných liekmi sa líšia v závislosti od ochorenia, lieku a populácie a zahŕňajú nasledujúce faktory.^{7,8,9}

- **ILD alebo pľúcne ochorenie v anamnéze:** Preexistujúce pľúcne ochorenie a znížená funkcia pľúc sú dôležitými rizikovými faktormi pre vznik liekom vyvolanejILD.^{7,9,10,11}
- **Zlý celkový zdravotný stav:** V onkológii môže nízky výkonnostný status alebo metastatické ochorenie zvyšovať riziko vzniku liekom vyvolanejILD.⁸
- **Fajčenie:** Fajčiari majú zvýšené riziko vzniku liekom vyvolanejILD.⁷
- **Pokročilý vek:** Staršie osoby, najmä vo veku nad 60 rokov, môžu mať zvýšené riziko vzniku liekom vyvolanejILD.^{7,9,11}
- **Etnická skupina:** Japonskí alebo afroamerickí pacienti môžu mať zvýšené riziko vzniku liekom vyvolanejILD.^{9,12}
- **Mužské pohlavie:** Muži môžu mať zvýšené riziko vzniku liekom vyvolanejILD.^{7,11}
- **Predchádzajúca liečba:** Predchádzajúca chemoterapia, liečba viacerými chemoterapeutickými režimami, rádioterapia hrudníka a kombinovaná liečba niekoľkými molekulárne cieľenými látkami s alebo bez cytotoxických zložiek môžu u pacienta zvýšiť riziko vzniku liekom vyvolanejILD.^{7,8,9}

Pokyny k liečbe pri podozrení naILD/pneumonitídu súvisiacu s liekom ENHERTU:

Cieľom liečbyILD je potlačiť zápal a predísť ireverzibilnej fibróze s potenciálne fatálnym následkom.⁹ Liečba kortikosteroidmi sa považuje za najúčinnnejšiu počas zápalovej fázyILD.⁷ Niekedy saILD môže objaviť akútne a rýchlo progredovať. Pri podozrení naILD sa má okamžite začať vhodná liečbaILD podľa nižšie uvedených pokynov a v prípade zistenia alternatívnej etiológie sa má liečba upraviť.

Stupeň podľaCTCAE	Popis	Úprava liečby															
Stupeň 1	Asymptomatické; len klinické alebo diagnostické pozorovanie; intervencia nie je indikovaná	<p>Prerušte liečbu s liekom ENHERTU, pokiaľ nedôjde k zlepšeniu stavu na stupeň 0, potom:</p> <ul style="list-style-type: none"> • pokiaľ dôjde k zlepšeniu v priebehu 28 dní alebo za kratší čas od nástupu ochorenia, udržiajte dávku, • pokiaľ dôjde k zlepšeniu v čase dlhšom ako 28 dní od nástupu ochorenia, znížte dávku o jednu úroveň. <table border="1"> <thead> <tr> <th colspan="3">Schéma zníženia dávky</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Úvodná dávka</td> <td>5,4 mg/kg</td> <td>6,4 mg/kg</td> </tr> <tr> <td>Prvé zníženie dávky</td> <td>4,4 mg/kg</td> <td>5,4 mg/kg</td> </tr> <tr> <td>Druhé zníženie dávky</td> <td>3,2 mg/kg</td> <td>4,4 mg/kg</td> </tr> <tr> <td>Potreba ďalšieho zníženia dávky</td> <td>Ukončite liečbu</td> <td>Ukončite liečbu</td> </tr> </tbody> </table> <ul style="list-style-type: none"> • Zvážte liečbu kortikosteroidmi, pri podozrení naILD/pneumonitídu (napr. $\geq 0,5$ mg/kg/deň prednizolónu alebo jeho ekvivalentom). 	Schéma zníženia dávky			Úvodná dávka	5,4 mg/kg	6,4 mg/kg	Prvé zníženie dávky	4,4 mg/kg	5,4 mg/kg	Druhé zníženie dávky	3,2 mg/kg	4,4 mg/kg	Potreba ďalšieho zníženia dávky	Ukončite liečbu	Ukončite liečbu
Schéma zníženia dávky																	
Úvodná dávka	5,4 mg/kg	6,4 mg/kg															
Prvé zníženie dávky	4,4 mg/kg	5,4 mg/kg															
Druhé zníženie dávky	3,2 mg/kg	4,4 mg/kg															
Potreba ďalšieho zníženia dávky	Ukončite liečbu	Ukončite liečbu															
Stupeň 2	Symptomatické; je indikovaná liečebná intervencia; obmedzenie praktických aktivít denného života	<p>Natrvalo ukončite liečbu liekom ENHERTU.</p> <ul style="list-style-type: none"> • V prípade podozrenia naILD/pneumonitídu okamžite začnite liečbu kortikosteroidmi (napr. prednizolónom ≥ 1 mg/kg/deň alebo vhodným ekvivalentom) a pokračujte po dobu aspoň 14 dní. 															
Stupeň 3	Závažné príznaky; obmedzenie samoobslužných aktivít každodenného života; indikácia kyslíka	<ul style="list-style-type: none"> • Potom postupne znižujte dávku počas najmenej 4 týždňov. 															
Stupeň 4	Život ohrozujúce respiračné obmedzenie; indikovaná urgentná intervencia (napr. tracheotómia alebo intubácia)																
Stupeň 5	Úmrtie																

Určenie stupňov na základe spoločných terminologických kritérií pre nežiaduce udalosti podľa amerického Národného inštitútu pre výskum rakoviny (NCI-CTCAE).¹³

Témy na konzultáciu s pacientom pri jeho návšteve (prvej alebo nasledujúcej)

Pri prvej návšteve (pred predpísaním lieku ENHERTU):

- Informujte pacienta, že sa u neho môžu objaviť závažné a potenciálne život ohrozujúce nežiaduce účinky na pľúca.
- Skontrolujte, či pacient v anamnéze udáva ILD/pneumonitídu, pľúcne komorbidity alebo liečbu kortikosteroidmi.
- Skontrolujte prejavy a príznaky pľúcnych problémov.
- Informujte pacienta, že včasná diagnóza a zodpovedajúca liečba prípadov ILD/pneumonitídy sú zásadné pre minimalizáciu závažných následkov.
- Poučte pacienta, aby vás okamžite kontaktoval, pokiaľ sa u neho vyskytnú aj mierne prejavy alebo príznaky ILD/pneumonitídy, pretože u niektorých príznakov môže dôjsť k rýchlemu zhoršeniu, pokiaľ nebudú liečené. Pacient by mal vyhľadať okamžitú lekársku pomoc a mal by ukázať **Kartu pacienta** lekárovi(om) v inom zdravotníckom zariadení(iach), ak jeho ošetrojúci onkológ nie je dostupný.
- Poučte pacienta, aby sa pri objavení príznakov neliečil sám.
- Pred začatím liečby liekom ENHERTU odovzdajte pacientovi **Kartu pacienta** a porozprávajte sa s ním o liečbe.
- Vyplňte **Kartu pacienta** a pripomeňte pacientovi, aby ju nosil stále so sebou.

Pri všetkých návštevách:

- Skontrolujte prejavy a príznaky pľúcnych problémov.
- Pripomeňte pacientovi, že včasná diagnóza a vhodná liečba pľúcnych problémov sú zásadné pre minimalizáciu život ohrozujúcich komplikácií.
- Pripomeňte pacientovi, že je dôležité dodržiavať naplánované termíny návštev.
- Skontrolujte, či pacient nosí pri sebe **Kartu pacienta**.

Možné otázky pre pacientov, ktoré napomáhajú so včasným odhalením ILD/pneumonitídy:

- Kašľali ste nedávno? Jednalo sa o suchý kašeľ?
- Pociťujete, alebo ste nedávno pociťovali dýchavičnosť, najmä počas fyzickej aktivity alebo po nej?
- Objavili sa u vás akékoľvek nové problémy s dýchaním alebo respiračné problémy?
- Ak ste už predtým mali problémy s dýchaním, zhoršili sa?
- Máte, či mali ste nedávno horúčku?
- Cítite sa v poslednej dobe unavený?
- Fajčíte alebo používate elektronické cigarety?

Hlásenie podozrení na nežiadúce účinky

Hlásenie podozrení na nežiaduce účinky po registrácii lieku je dôležité. Umožňuje priebežné monitorovanie pomeru prínosu a rizika lieku. Od zdravotníckych pracovníkov sa vyžaduje, aby hlásili akékoľvek podozrenia na nežiaduce účinky na:

Štátny ústav pre kontrolu liečiv

Sekcia klinického skúšania liekov a farmakovigilancie

Kvetná 11, 825 08 Bratislava

tel.: + 421 2 507 01 206

e-mail: neziaduce.ucinky@sukl.sk.

Tlačivo na hlásenie podozrenia na nežiaduci účinok lieku je na webovej stránke www.sukl.sk v časti Bezpečnosť liekov/Hlásenie podozrení na nežiaduce účinky liekov. Formulár na elektronické podávanie hlásení:

<https://portal.sukl.sk/eskada/>.

Hlásením podozrení na nežiaduce účinky prispievate k získaniu ďalších informácií o bezpečnosti tohto lieku. V hlásení, prosím, uveďte aj názov lieku a číslo šarže, ktorá bola pacientovi podaná.

Podozrenia na nežiaduce účinky môžete hlásiť aj spoločnosti AstraZeneca AB, o.z., Slovensko prostredníctvom:

<https://contactazmedical.astrazeneca.com>;

na e-mail: skpatientsafetymailbox@astrazeneca.com

alebo tel.: +421 2 5737 7777.

Webová stránka s informáciami o lieku ENHERTU:

<https://www.enhertusafety.info/sk/home.html>

Použitá literatúra

1. EU SmPC. **2.** Kubo K, Azuma A, Kanazawa M, et al; Japanese Respiratory Society Committee. Consensus statement for the diagnosis and treatment of drug-induced lung injuries. *Respir Invest.* 2013;51(4):260-277. **3.** Modi S, Saura C, Yamashita T, et al. Trastuzumab deruxtecan in previously treated HER2-positive breast cancer. *N Engl J Med.* 2020;382(7):610-621. **4.** Conte P, Ascierto PA, Patelli G, et al. Drug-induced interstitial lung disease during cancer therapies: expert opinion on diagnosis and treatment. *ESMO Open.* 2022; 7 (2): 100404. **5.** A brief introduction to identifying and managing drug-induced interstitial lung disease. Daiichi Sankyo/AstraZeneca. PP-US-8201a-0397. Nov 2019. **6.** Ogitani Y, Aida T, Hagihara K, et al. DS-8201a, a novel HER2-targeting ADC with a novel DNA topoisomerase I inhibitor, demonstrates a promising antitumor efficacy with differentiation from T-DM1. *Clin Cancer Res.* 2016;22(20):5097-5108. **7.** Skeoch S, Weatherley N, Swift AJ, et al. Drug-induced interstitial lung disease: a systematic review. *J Clin Med.* 2018;7(10):356. **8.** Yonemori K, Hirakawa A, Kawachi A, et al. Drug induced interstitial lung disease in oncology phase I trials. *Cancer Sci.* 2016;107(12):1830-1836. **9.** Schwaiblmair M, Behr W, Haeckel T, et al. Drug induced interstitial lung disease. *Open Respir Med J.* 2012; 6:63-74. **10.** Sakurada T, Kakiuchi S, Tajima S, et al. Characteristics of and risk factors for interstitial lung disease induced by chemotherapy for lung cancer. *Ann Pharmacother.* 2015;49(4):398-404. **11.** Osawa M, Kudoh S, Sakai F, et al. Clinical features and risk factors of panitumumab-induced interstitial lung disease: a postmarketing all-case surveillance study. *Int J Clin Oncol.* 2015;20(6):1063-1071. **12.** Vansteenkiste J. Nivolumab for NSCLC in Japanese patients: similar benefits, but beware of pneumonitis. *ESMO Open.* 2017;2(suppl 1):e000119. **13.** US Department of Health and Human Services. Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE), Version 5.0. Published November 27, 2017.