

Što morate reći bolesniku prilikom posjeta (prvog ili kontrolnog)

Prilikom prvog posjeta (prije propisivanja lijeka ENHERTU):

- ▶ Obavijestite bolesnika da može razviti ozbiljne i potencijalno smrtonosne nuspojave u smislu plućnih tegoba.
- ▶ Provjerite je li bolesnik bolovao od IBP-a / pneumonitisa ili drugih plućnih bolesti i je li se liječio kortikosteroidima.
- ▶ Provjerite jesu li prisutni znakovi i simptomi plućnih tegoba.
- ▶ Upozorite bolesnika da su rana dijagnoza i odgovarajuće liječenje nastalog IBP-a / pneumonitisa ključni za smanjenje ozbiljnih ishoda.
- ▶ Uputite bolesnika da Vam se odmah javi ako osjeti čak i blage znakove ili simptome IBP-a / pneumonitisa, jer se neki događaji mogu brzo pogoršati ako se ne liječe. Bolesnik treba potražiti hitnu medicinsku pomoć i pokazati Karticu za bolesnika liječnicima u drugim zdravstvenim ustanovama, ako njegov onkolog nije dostupan.
- ▶ Upozorite bolesnika da ne smije sam liječiti svoje simptome.
- ▶ Dajte bolesniku Karticu za bolesnika i razgovarajte s njim o terapiji prije nego što započne liječenje lijekom ENHERTU.
- ▶ Ispunite Karticu za bolesnika i podsjetite ga da ju uvijek mora nositi sa sobom.

Pri svakom posjetu:

- ▶ Provjerite jesu li prisutni znakovi i simptomi plućnih tegoba.
- ▶ Podsjetite bolesnika da su rana dijagnoza i odgovarajuće liječenje plućnih tegoba ključni za smanjenje životno ugrožavajućih komplikacija.
- ▶ Napomenite bolesniku da je važno da dolazi na dogovorene termine pregleda.
- ▶ Provjerite nosi li bolesnik sa sobom Karticu za bolesnika.

Moguća pitanja za bolesnika koja bi Vam mogla pomoći kod ranog prepoznavanja IBP-a / pneumonitisa:

- ▶ Kašljete li u zadnje vrijeme? Je li kašalj suh?
- ▶ Osjećate li nedostatak zraka, osobito tijekom ili nakon fizičke aktivnosti?
- ▶ Imate li ikakvih novih tegoba s disanjem ili dišnim sustavom?
- ▶ Ako ste već imali tegoba s disanjem, jesu li se one pogoršale?
- ▶ Jeste li imali vrućicu?
- ▶ Osjećate li se umorno?
- ▶ Pušite li cigarete ili e-cigarete?

Prijavljivanje nuspojava

▶ Nakon dobivanja odobrenja lijeka važno je prijavljivanje sumnji na njegove nuspojave. Time se omogućuje kontinuirano praćenje omjera koristi i rizika lijeka. Sve sumnje na nuspojave potrebno je prijaviti Institutu za lijekove i medicinska sredstva Crne Gore (CInMED).

Literatura

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.



Vodič za zdravstvene radnike

za minimizaciju rizika od intersticijske bolesti pluća (IBP) / pneumonitisa tijekom liječenja lijekom ENHERTU (trastuzumab deruxtekan) ▼

Ovaj vodič predstavlja edukacijski materijal koji je obavezan kao uvjet za stavljanje lijeka ENHERTU 100 mg prašak za koncentrat za otopinu za infuziju u promet, u cilju dodatne minimizacije važnih odabranih rizika.

Bez promidžbenog sadržaja.

Informacije navedene u ovom edukacijskom materijalu ne zamjenjuju one navedene u sažetku opisa svojstava lijeka ENHERTU. Za potpune informacije prije primjene lijeka molimo da pročitate sažetak karakteristika lijeka (dostupan na <https://cinmed.me/registar-humanih-lijekova/>).

▼ Ovaj je lijek pod dodatnim praćenjem. Time se omogućuje brzo otkrivanje novih sigurnosnih informacija. Od zdravstvenih radnika se traži da prijave svaku sumnju na nuspojavu za ovaj lijek. Upute za prijavljivanje dostupne su na <https://cinmed.me/>.

Ovaj edukacijski materijal možete pronaći na internetskim stranicama Instituta za lijekove i medicinska sredstva Crne Gore u dijelu <https://cinmed.me/farmakovigilanca/mjere-minimizacije-rizika/>

SAŽETAK VAŽNIH RIZIKA I PREPORUČENIH POSTUPAKA ZA NJIHOVU PREVENCIJU I/ILI MINIMIZACIJU

Važne informacije za minimizaciju rizika od IBP-a / pneumonitisa tijekom liječenja lijekom ENHERTU

Ovaj vodič:

- ▶ Zdravstveni radnici trebaju pročitati prije propisivanja i primjene lijeka ENHERTU
- ▶ Služi kao važan alat koji omogućuje rano prepoznavanje i dijagnozu IBP-a / pneumonitisa kako bi se osiguralo brzo i odgovarajuće liječenje i smanjila mogućnost ozbiljnih ishoda
- ▶ Služi kao podsjetnik da se Kartica za bolesnika mora dati svakom bolesniku koji prvi put prima lijek ENHERTU ili traži novi primjerak Kartice.

U ovom vodiču nisu navedene sve moguće nuspojave. Sve pojedinosti o doziranju te upozorenjima i mjerama opreza kod primjene pročitajte u informacijama o lijeku ENHERTU.

Što je ENHERTU?

Lijek ENHERTU je konjugat protutijela usmjerenog na HER2 i inhibitora topoizomeraze (za informacije o odobrenim indikacijama pogledati Sažetak opisa svojstava lijeka).

Što je intersticijska bolest pluća (IBP) / pneumonitis?

IBP je općeniti pojam za skupinu poremećaja koji difuzno zahvaćaju parenhim pluća i manifestiraju se nespecifičnim kašljem, vrućicom i nedostatkom zraka (dispnejom), uključujući pneumonitis i idiopatsku plućnu fibrozu (nepoznat uzrok).

Rizik od IBP-a / pneumonitisa tijekom liječenja lijekom ENHERTU

Tijekom liječenja lijekom ENHERTU, zabilježeni su intersticijska bolest pluća (IBP) i pneumonitis, uključujući smrtnе slučajeve. U kliničkim ispitivanjima u približno 15% bolesnika je zabilježen IBP, što je potvrđeno neovisnom evaluacijom, iako su se udjeli razlikovali ovisno o tipu tumora. Više od 80% ovih slučajeva bili su CTCAE stupnja 1. ili 2. U približno 2% bolesnika bili su zabilježeni smrtni ishodi IBP-a. Medijan vremena do prvog nastupa ove nuspojave iznosio je približno 5 mjeseci. Više detalja dostupno je u Sažetku opisa svojstava lijeka.¹

Identifikacija i minimizacija IBP-a / pneumonitisa

Kako bi se ozbiljni ishodi sveli na najmanju moguću mjeru, rana dijagnoza i odgovarajuće liječenje slučajeva IBP-a / pneumonitisa od ključne su važnosti. Bolesnike treba pažljivo pratiti i savjetovati im da odmah prijave znakove ili simptome IBP-a / pneumonitisa (npr. kašalj, dispneja u mirovanju ili pri naporu, vrućica, umor koji se ne može objasniti na drugi način, smanjenje zasićenosti kisikom i/ili bilo koji drugi novi ili pogoršani respiratorni simptomi). Odmah započnite liječenje pri prvoj sumnji na IBP / pneumonitis. Veća učestalost IBP-a / pneumonitisa 1. i 2. stupnja primijećena je u bolesnika s umjerenim oštećenjem bubrega. Bolesnike s umjerenim ili teškim oštećenjem bubrega treba pažljivo pratiti.

Ispitivanje sumnje na IBP / pneumonitis

Svaki znak IBP-a / pneumonitisa mora se odmah ispitati i liječiti s ciljem suzbijanja upale i sprječavanja ireverzibilne fibroze s mogućim smrtnim ishodom.

Kod sumnje na IBP / pneumonitis^{2,3}

- ▶ Razmotrite daljnju dijagnostičku obradu koja treba uključivati:
 - kompjutoriziranu tomografiju visoke rezolucije (HRCT)⁴
 - konzultacije s pulmologom ili infektologom, prema kliničkoj indikaciji
 - bronhoskopiju i bronhoalveolarnu lavažu, ako su klinički indicirane i mogu se provesti
 - testove plućne funkcije (uključujući FVC i kapacitet difuzije CO) te pulsnu oksimetriju (SpO₂)
 - kliničke laboratorijske testove
 - plinove u arterijskoj krvi, ako je klinički indicirano
 - hemokulturu, krvnu sliku, diferencijalnu bijelu krvnu sliku, CRP, markere povezane s intersticijskom pneumonijom (KL-6, SP-A, SP-D)⁵
 - test na Covid-19 (SARS-CoV-2)

Općeniti čimbenici rizika vezani za IBP / pneumonitis koji se odnose na druge lijekove

Točni mehanizmi kojima lijek ENHERTU može uzrokovati IBP još nisu poznati.⁶

Općeniti čimbenici rizika za razvoj lijekom izazvanog IBP-a razlikuju se ovisno o bolesti, lijeku i promatranoj populaciji te uključuju sljedeće:^{7,8,9}

- ▶ **IBP ili plućnu bolest u osobnoj anamnezi:** otprije prisutna plućna bolest i smanjena plućna funkcija važni su čimbenici rizika za lijekom izazvan IBP^{7,9,10,11}
- ▶ **Slabo opće zdravstveno stanje:** u onkologiji, slab funkcionalni status ili metastatska bolest mogu povećati rizik od lijekom izazvanog IBP-a⁸
- ▶ **Pušački status:** pušači su izloženi povećanom riziku od lijekom izazvanog IBP-a⁷
- ▶ **Starija dob:** u starijih osoba, osobito onih u dobi iznad 60 godina, rizik od lijekom izazvanog IBP-a može biti značajno povećan^{7,9,11}
- ▶ **Etnicitet:** rizik od lijekom izazvanog IBP-a može biti povećan u bolesnika japanskog ili afroameričkog podrijetla^{9,12}
- ▶ **Muški spol:** rizik od lijekom izazvanog IBP-a može biti povećan u muškaraca^{7,11}
- ▶ **Prethodno liječenje:** prethodna kemoterapija, liječenje višestrukim kemoterapijskim protokolima, zračenje u području prsnog koša i kombinirana terapija s višestrukim molekularnim ciljanim terapijama s citotoksičnim lijekovima ili bez njih može povećati rizik bolesnika za razvoj lijekom izazvanog IBP-a^{7,8,9}

Upute za liječenje u slučaju sumnje na IBP / pneumonitis povezan s lijekom ENHERTU:

Cilj liječenja IBP-a je suzbijanje upale i sprječavanje ireverzibilne fibroze s mogućim smrtnim ishodom.⁹ Liječenje kortikosteroidima smatra se najučinkovitijim tijekom upalne faze IBP-a.⁷ Ponekad se IBP može pojaviti akutno i napredovati brzo. Odgovarajuće liječenje IBP-a treba započeti odmah prema dolje navedenim smjernicama za liječenje kada se posumnja na IBP i prilagoditi ako se identificira alternativna etiologija.

Stupanj prema CTCAE	Opis	Prilagodba liječenja													
1. stupanj	Asimptomatski; samo kliničko promatranje ili dijagnostičko praćenje; intervencija nije indicirana	Prekinite primjenu lijeka ENHERTU dok se težina događaja ne smanji na 0. stupanj, a onda: • ako se događaj povuče u roku od 28 dana od pojave, nastavite s istom dozom • ako se događaj povuče nakon više od 28 dana od pojave, snizite dozu za jednu razinu													
		<table><tr><th colspan="3">Raspored smanjenja doza</th></tr><tr><td>Početna doza</td><td>5,4 mg/kg</td><td>6,4 mg/kg</td></tr><tr><td>Prvo smanjenje doze</td><td>4,4 mg/kg</td><td>5,4 mg/kg</td></tr><tr><td>Drugo smanjenje doze</td><td>3,2 mg/kg</td><td>4,4 mg/kg</td></tr><tr><td>Potrebno je dodatno smanjenje doze</td><td>Prekinuti liječenje</td><td>Prekinuti liječenje</td></tr></table> • čim se posumnja na IBP / pneumonitis razmotrite liječenje kortikosteroidima (npr. $\geq 0,5$ mg/kg na dan prednizolona ili ekvivalenta)	Raspored smanjenja doza			Početna doza	5,4 mg/kg	6,4 mg/kg	Prvo smanjenje doze	4,4 mg/kg	5,4 mg/kg	Drugo smanjenje doze	3,2 mg/kg	4,4 mg/kg	Potrebno je dodatno smanjenje doze
Raspored smanjenja doza															
Početna doza	5,4 mg/kg	6,4 mg/kg													
Prvo smanjenje doze	4,4 mg/kg	5,4 mg/kg													
Drugo smanjenje doze	3,2 mg/kg	4,4 mg/kg													
Potrebno je dodatno smanjenje doze	Prekinuti liječenje	Prekinuti liječenje													
2. stupanj	Simptomatski; indicirana medicinska intervencija; ograničava važne aktivnosti svakodnevnog života	Trajno prekinite primjenu lijeka ENHERTU • čim se postavi sumnja na IBP / pneumonitis, odmah uvedite liječenje kortikosteroidima (npr. ≥ 1 mg/kg na dan prednizolona ili ekvivalenta) koje mora trajati najmanje 14 dana													
3. stupanj	Teški simptomi; ograničava svakodnevne aktivnosti brige o sebi; indiciran kisik	• zatim postupno snižavajte dozu tijekom najmanje 4 tjedna.													
4. stupanj	Životno ugrožavajuće respiratorne smetnje; indicirana hitna intervencija (npr. traheotomija ili intubacija)														
5. stupanj	Smrt														

Stupnjevanje se temelji na Zajedničkim terminološkim kriterijima za nuspojave Nacionalnog instituta za rak (engl. National Cancer Institute (NCI) Common Terminology Criteria for Adverse Events, (CTCAE))¹³