

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 kontaktoval okamžite, pokiaľ sa u neho vyskytnú aj mierne prejavy alebo príznaky (napr. kašeľ, dyspnoe, horúčka a/alebo akékoľvek nové alebo zhoršujúce sa respiračné príznaky), pretože u niektorých príznakov môže dôjsť k rýchlemu zhoršeniu, pokiaľ nebudú liečené.
- 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.

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 nežiaduce reakcie

- Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie po registrácii lieku je dôležité. Umožňuje priebežné monitorovanie pomeru prínosu a rizika lieku. Od zdravotníckych pracovníkov sa vyžaduje, aby hlásili akékoľvek podozrenia na nežiaduce reakcie 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/eskadra/>. 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: www.contactazmedical.astrazeneca.com; na e-mail: skpatientsafetymailbox@astrazeneca.com; alebo tel.: +421 2 5737 7777.

Použitá literatúra

1. US Department of Health and Human Services. Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE), verzia 4.03. Publikované 14. júna 2010.
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 et al. *N Engl J Med.* 2020; 382:610-621. doi:10.1056/NEJMoa1914510.
4. 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.
5. Skeoch S, Weatherley N, Swift AJ, et al. Drug-induced interstitial lung disease: a systematic review. *J Clin Med.* 2018;7(10).
6. 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.
7. Schwaiblmair M, Behr W, Haeckel T, et al. Drug induced interstitial lung disease. *Open Respir Med J.* 2012;6:63-74.
8. 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.
9. Schwaiblmair M, Behr W, Haeckel T, Markl B, Foerg W, Berghaus T. Drug induced interstitial lung disease. *Open Respir Med J.* 2012;6:63-74.
10. Skeoch S, Weatherley N, Swift AJ, et al. Drug-induced interstitial lung disease: a systematic review. *J Clin Med.* 2018;2016;7(10):pii:E365.
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. 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.
13. Vansteenkiste J. Nivolumab for NSCLC in Japanese patients: similar benefits, but beware of pneumonitis. *ESMO Open.* 2017;2(suppl 1):e000119.

EDUKAČNÉ MATERIÁLY

Príručka pre zdravotníckych pracovníkov

ENHERTU[▼] trastuzumab deruxtekan

Dôležité informácie o opatreniach na minimalizáciu rizika výskytu ILD/pneumonitídy pri liečbe liekom 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 <http://www.sukl.sk>.

Čo je ENHERTU?

ENHERTU je konjugát protilátky namierenej proti HER2 s inhibítorom topoizomerázy, ktorý je indikovaný na liečbu dospelých pacientov s neresekovateľným alebo metastatickým HER2-pozitívnym karcinómom prsníka, ktorí už podstúpili dva alebo viac liečebných režimov proti HER2.

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 (n = 234) sa ILN vyskytlo u 15,0 % pacientov. Najviac prípadov ILN bolo stupňa 1 (3,0 %), stupňa 2 (8,5 %) alebo stupňa 3 (0,4 %). Stupeň 5 sa vyskytol u 3,0 % pacientov. Medián času do prvého nástupu bol 5,5 mesiaca (rozmedzie: 1,2 až 20,8).

Identifikácia a minimalizácia ILN/pneumonitídy

Včasná diagnóza a vhodná liečba ILN/pneumonitídy sú zásadné na minimalizáciu závažných následkov. Pacientov je potrebné starostlivo sledovať a pri prvom podozrení na ILN/pneumonitídu (napr. kašeľ, dýchavičnosť, horúčka alebo ďalšie nové, či zhoršujúce sa problémy s dýchaním) je nutné začať liečbu.

Vyšetrenia pri podozrení na ILN/pneumonitídu

Akékoľvek príznaky ILN/pneumonitídy sa majú ihneď vyšetriť a liečiť s cieľom potlačiť zápal a predísť ireverzibilnej fibróze s potenciálne fatálnym následkom.

Pri podozrení na ILN/pneumonitídu^{2,3}

- Zvážte ďalšie vyšetrenia, ktoré by mohli zahŕňať:
 - rádiologické vyšetrenia (napr. CT s vysokým rozlíšením),
 - konzultácie s pneumológom (konzultácie infekčného ochorenia v prípade klinickej indikácie),
 - bronchoskopiu a bronchoalveolárnu laváž, ak je to klinicky indikované a vykonateľné,
 - funkčné vyšetrenie pľúc 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).
- Diagnostika ILN vyžaduje vylúčenie iných príčin. Ak sa preukáže, že nežiaduci účinok má inú etiológiu ako ILN/pneumonitídu súvisiacu s liečbou liekom ENHERTU, postupujte podľa rutínnej klinickej praxe.
- Pokiaľ nie je možné určiť inú etiológiu a nežiaduci účinok môže súvisieť s liečbou liekom ENHERTU, postupujte podľa pokynov na liečbu ILN/pneumonitídy, ktoré sú uvedené v časti „Pokyny k liečbe pri podozrení na ILN/pneumonitídu súvisiacu s liekom ENHERTU“.

Všeobecné rizikové faktory spojené s ILN/pneumonitídou súvisiace s ďalšími liekmi

Presné mechanizmy, prostredníctvom ktorých môže liek ENHERTU zapríčiniť ILN, nie sú doteraz známe⁴.

Všeobecné rizikové faktory pre rozvoj ILN vyvolaných liekmi sa líšia v závislosti od ochorenia, lieku, a populácie a zahŕňajú nasledujúce faktory^{5,6,7}.

- **ILD alebo pľúcne ochorenie v anamnéze:** Preexistujúce pľúcne ochorenie a znížená funkcia pľúc sú dôležitými rizikovými faktormi pre vznik liekom vyvolanej ILN^{8,9,10,11}.
- **Zlý celkový zdravotný stav:** V onkológii môže nízky výkonnostný status alebo metastatické ochorenie zvyšovať riziko vzniku liekom vyvolanej ILN¹².
- **Fajčenie:** Fajčiari majú zvýšené riziko vzniku liekom vyvolanej ILN¹⁰.
- **Pokročilý vek:** Staršie osoby, najmä vo veku nad 60 rokov, môžu mať zvýšené riziko vzniku liekom vyvolanej ILN^{9,10,11}.
- **Etnická skupina:** Japonskí alebo afroamerickí pacienti môžu mať zvýšené riziko vzniku liekom vyvolanej ILN^{9,13}.
- **Mužské pohlavie:** Muži môžu mať zvýšené riziko vzniku liekom vyvolanej ILN^{10,11}.
- **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 vyvolanej ILN^{9,10,12}.

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

Stupeň podľa CTCAE	Popis	Úprava liečby
Stupeň 1	Asymptomatické; len klinické alebo diagnostické pozorovanie; intervencia nie je indikovaná	Prerušte liečbu s liekom ENHERTU, pokiaľ nedôjde k zlepšeniu stavu na stupeň 0, potom: <ul style="list-style-type: none">• pokiaľ dôjde k zlepšeniu v priebehu 28 dní alebo za kratší čas od nástupu ochorenia, udržiavajte dávku,• pokiaľ dôjde k zlepšeniu v čase dlhšom ako 28 dní od nástupu ochorenia, znížte dávku o jednu úroveň (napr. prvé zníženie dávky: 4,4 mg/kg).• Zvážte liečbu kortikosteroidmi, pri podozrení na ILN/pneumonitídu (napr. ≥ 0,5 mg/kg/deň prednizolónu alebo jeho ekvivalentu).
Stupeň 2	Symptomatické; je indikovaná liečebná intervencia; obmedzenie praktických aktivít denného života	Natrvalo ukončíte liečbu liekom ENHERTU. <ul style="list-style-type: none">• V prípade podozrenia na ILN/pneumonitídu okamžite začnite liečbu kortikosteroidmi (napr. prednizolónom ≥ 1 mg/kg/deň alebo vhodným ekvivalentom) a pokračujte po dobu aspoň 14 dní alebo do úplnej úpravy klinických príznakov a nálezov na CT hrudníka.• Potom postupne znižujte dávku počas najmenej 4 týždňov.
Stupeň 3	Závažné príznaky; obmedzenie samoobslužných aktivít každodenného života; indikácia kyslíka	
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)¹