Šta morate reći pacijentu prilikom posete (prve ili kontrolne)

Prilikom prve posete (pre propisivanja leka ENHERTU):

- Obavestite pacijenta da može razviti ozbiljna i potencijalno smrtonosna neželjena dejstva u vidu problema sa plućima.
- Proverite da li je pacijent prethodno bolovao od IBP / pneumonitisa ili drugih plućnih komorbiditeta, ili se lečio kortikosteroidima
- Proverite da li su prisutni znakovi i simptomi problema sa plućima.
- Obavestite pacijenta da su rana dijagnoza i odgovarajuće lečenje nastalog IBP-a / pneumonitisa ključni za smanjenje ozbiljnih ishoda.
- Uputite pacijenta da Vam se odmah javi ako oseti čak i blage znake ili simptome IBP / pneumonitisa, jer se neki događaji mogu brzo pogoršati ako se ne leče. Pacijent treba da potraži hitnu medicinsku pomoć i pokaže Karticu za pacijenta lekarima u drugim zdravstvenim ustanovama, ako njegov onkolog nije dostupan.
- Upozorite pacijenta da ne sme sam da leči svoje simptome.
- Dajte pacijentu Karticu za pacijenta i razgovarajte s njim o terapiji pre nego što započne lečenje lekom Enhertu.
- Popunite Karticu za pacijenta i podsetite ga da uvek mora da je nosi sa sobom.

Prilikom svake posete:

- Proverite da li su prisutni znakovi i simptomi problema sa plućima.
- Podsetite pacijenta da su rana dijagnoza i odgovarajuće zbrinjavanje problema sa plućima ključni za smanjenje životno-ugrožavajućih komplikacija.
- Napomenite pacijentu da je važno da dolazi na dogovorene termine pregleda.
- Proverite da li pacijent nosi sa sobom Karticu za pacijenta.

Moguća pitanja za pacijenta koja bi mogla da Vam pomognu u ranom prepoznavanju IBP a / pneumonitisa:

- Da li kašljete u poslednje vreme? Da li je kašalj suv?
- Da li desilo da imate otežano disanje, naročito tokom ili nakon fizičke aktivnosti?
- Da li ste osetili bilo kakve nove probleme sa disanjem ili disajnim organima?
- Ako ste već imali neke probleme disanjem, da li su se oni pogoršali?
- Da li ste imali povišenu telesnu temperaturu?
- Da li ste se osećali umorno?
- Da li pušite cigarete ili e-cigarete?

Sumnju na neželjene reakcije na lek potrebno je da prijavite Agenciji za lekove i medicinska sredstva Srbije (ALIMS) na jedan od sledećih načina:

- **popunjavanjem obrasca za prijavu neželjene reakcije koji je dostupan na internet stranici www.alims.gov.rs i slanjem:**
  - **poštom na adresu Agencija za lekove i medicinska sredstva Srbije, Nacionalni centar za farmakovigilancu,Vojvode Stepe 458, 11221 Beograd, Republika Srbija;**
  - **telefaksom na (011) 3951 130 ili**
  - **elektronskom poštom na nezeljene.reakcije@alims.gov.rs**
- **popunjavanjem ONLINE prijave dostupne na internet stranici www.alims.gov.rs**

Sumnju na neželjene reakcije na lek možete prijaviti i nosiocu dozvole za lek Enhertu u Srbiji:
Predstavništvo AstraZeneca UK Limited Beograd;
e-mail: PatientSafety-Serbia@astrazeneca.com; tel: 011 3336 945

Literatura

1. Sažetak karakteristika leka. **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.

Daiichi-Sankyo | AstraZeneca

Predstavništvo AstraZeneca UK Limited Beograd, Milutina Milankovića 1i, 11070 Novi Beograd

Verzija 1 | Jun, 2024. | Veeva ID: RS-5443

Vodič za zdravstvene radnike

za minimizaciju rizika od intersticijalne bolesti pluća (IBP) / pneumonitisa tokom lečenja lekom ENHERTU (trastuzumab derukstekan) ▼

ENHERTU®
trastuzumab derukstekan

▼ Ovaj lek je pod dodatnim praćenjem. Time se omogućava brzo otkrivanje novih bezbednosnih informacija. Zdravstveni radnici treba da prijave svaku sumnju na neželjene reakcije na ovaj lek.

Ovaj edukativni materijal možete pronaći na internet stranici Agencije za lekove i medicinska sredstva Srbije (ALIMS) u delu Farmakovigilanca/Edukativni materijali.

Verzija 1 | Jun, 2024. | Veeva ID: RS-5443

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

Važne informacije za minimizaciju rizika od IBP-a / pneumonitisa tokom lečenja lekom ENHERTU

Ovaj vodič:

- Zdravstveni radnici treba da pročitaju pre propisivanja i primene leka ENHERTU
- Služi kao važan alat koji omogućava rano prepoznavanje i dijagnozu IBP-a / pneumonitisa kako bi se osiguralo brzo i odgovarajuće lečenje i smanjila mogućnost ozbiljnih ishoda
- Služi kao podsetnik da Kartica za pacijenta mora da se uruči svakom pacijentu koji prvi put prima lek Enhertu ili koji traži novi primerak Kartice.

U ovom vodiču nisu navedene sve moguće neželjene reakcije.
Sve detalje o doziranju i upozorenjima i merama opreza pri upotrebi leka pročitajte u informacijama o leku (Sažetak karakteristika leka i Uputstvo za lek) za lek ENHERTU.

Šta je ENHERTU?

Lek ENHERTU je konjugat antitela usmerenog na HER2 i inhibitora topoizomeraze (za informacije o odobrenim indikacijama pogledati Sažetak karakteristika leka).

Šta je intersticijalna bolest pluća (IBP) / pneumonitis?

IBP je opšti pojam za skup poremećaja koji difuzno zahvataju parenhim pluća a ispoljavaju se kao nespecifični kašalj, povišena telesna temperatura i otežano disanje (dispneja), uključujući pneumonitis i idiopatsku fibrozu pluća (nepoznat uzrok).

Rizik od IBP-a / pneumonitisa tokom lečenja lekom ENHERTU

Tokom lečenja lekom Enhertu, zabeleženi su intersticijalna bolest pluća (IBP) i pneumonitis, uključujući i one sa smrtnim ishodom. U kliničkim ispitivanjima, IBP je zabeležena kod približno 15% pacijenata, što je potvrđeno nezavisnom procenom, iako su se stope razlikovale u zavisnosti od tipa tumora. Više od 80% ovih slučajeva bili su 1. ili 2. stepena prema CTCAE.
Kod približno 2% pacijenata bili su zabeleženi smrtni ishodi IBP-a. Medijana vremena do prve pojave IBP-a je bila približno 5 meseci. Više detalja dostupno je u Sažetku karakteristika leka[1].

Identifikacija i minimizacija IBP-a / pneumonitisa

Rana dijagnoza i odgovarajuće lečenje slučajeva IBP-a / pneumonitisa su od ključnog značaja kako bi se ozbiljni ishodi sveli na najmanju moguću meru. Pacijente je potrebno pažljivo pratiti i savetovati im da odmah prijave znake ili simptome IBP-a / pneumonitisa (npr. kašalj, dispneja u mirovanju ili pri naporu, povišena telesna temperatura, umor koji se ne može objasniti na drugi način, smanjenje zasićenosti kiseonikom i/ili bilo koji drugi respiratorni simptom bilo da je nov ili se postojeći pogoršava). Lečenje započnite odmah pri prvoj sumnji na IBP / pneumonitis. Veća učestalost IBP-a / pneumonitisa 1. i 2. stepena primećena je kod pacijenata sa umerenim oštećenjem funkcije bubrega. Pacijente sa umerenim ili teškim oštećenjem funkcije bubrega treba pažljivo pratiti.

Ispitivanje sumnje na IBP / pneumonitis

Svaki znak IBP-a / pneumonitisa se mora odmah ispitati i lečiti sa ciljem suzbijanja zapaljenja i sprečavanja ireverzibilne fibroze sa mogućim smrtnim ishodom.

Kod sumnje na IBP / pneumonitis[2,3]

- Razmotrite dalju dijagnostičku obradu koja bi trebalo da uključuje:
  - Snimanje kompjuterizovanom tomografijom visoke rezolucije (HRCT)[4]
  - konsultacije sa pulmologom ili infektologom, prema kliničkoj indikaciji
  - bronhoskopiju i bronhoalveolarnu lavažu, ako su klinički indikovane i mogu se sprovesti
  - testove plućne funkcije (uključujući FVC i kapacitet difuzije ugljen monoksida) i pulsnu oksimetriju (SpO2)
  - kliničke laboratorijske testove
    - gasne analize arterijske krvi, ako je klinički indikovano
    - hemokulturu, krvnu sliku, leukogram, CRP, markere povezane s intersticijalnom pneumonijom (KL-6, SP-A, SP-D)[5]
    - test na COVID-19 [SARS-CoV-2]

Opšti faktori rizika povezani za IBP / pneumonitisom koji se odnose na druge lekove

Tačni mehanizmi kojima lek Enhertu može uzrokovati IBP još nisu poznati[6].

Opšti faktori rizika za razvoj lekom izazvane IBP se mogu razlikovati u zavisnosti od bolesti, leka i posmatrane populacije, i uključuju sledeće[7,8,9]:

- **IBP ili bolest pluća u ličnoj anamnezi:** prethodno prisutna bolest pluća i smanjena plućna funkcija su važni su faktori rizika za lekom-izazvanu IBP[7,9,10,11]
- **Loše opšte zdravstveno stanje:** u onkologiji, loš funkcionalni status ili metastatska bolest mogu povećati rizik od lekom izazvane IBP[8]
- **Pušački status:** pušači su izloženi povećanom riziku od lekom izazvane IBP[7]
- **Starost pacijenta:** kod starijih pacijenata, naročito starosti iznad 60 godina, rizik od lekom izazvane IBP može biti značajno povećan[7,9,11]
- **Etnička pripadnost:** rizik od lekom-izazvane IBP može biti povećan kod pacijenata japanskog ili afroameričkog porekla[9,12]
- **Muški pol:** rizik od lekom-izazvane IBP može biti povećan kod muškaraca[7,11]
- **Prethodno lečenje:** prethodna hemioterapija, lečenje višestrukim hemioterapijskim protokolima, radioterapija grudnog koša i kombinovana terapija sa višestrukom ciljanom molekularnom terapijom uz primenu citotoksičnih lekova ili bez nje, može povećati rizik pacijenata za razvoj lekom izazvane IBP[7,8,9]

Uputstva za zbrinjavanje pacijenta kod sumnje na IBP / pneumonitis povezane sa lekom ENHERTU:

Cilj zbrinjavanja IBP-a je suzbijanje zapaljenja i sprečavanje ireverzibilne fibroze sa mogućim smrtnim ishodom[9]. Lečenje kortikosteroidima smatra se najefikasnijim tokom zapaljenske faze IBP[7]. Ponekad se IBP može pojaviti akutno i napredovati brzo. Odgovarajuće zbrinjavanje IBP-a treba odmah započeti prema dole navedenim smernicama za zbrinjavanje kada se posumnja na IBP, a prilagoditi ukoliko se identifikuje alternativna etiologija.

<table>
<tr><th>Stepen prema CTCAE</th><th>Opis</th><th>Prilagodjavanje iečenja</th></tr>
<tr><td>Stepen 1</td><td>Asimptomatski; samo kliničko posmatranje ili dijagnostičko praćenje; intervencija nije indikovana</td><td>Prekinite primenu leka ENHERTU dok se težina događaja ne smanji na stepen 0, 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, smanjite dozu za jedan nivo
<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 lečenje</td><td>Prekinuti lečenje</td></tr></table>• čim se posumnja na IBP / pneumonitis razmotrite lečenje kortikosteroidima (npr. ≥ 0,5 mg/kg na dan prednizolona ili ekvivalenta)</td></tr>
<tr><td>Stepen 2</td><td>Simptomatski; indikovana medicinska intervencija; ograničava važne aktivnosti svakodnevnog života</td><td rowspan="3">Trajno prekinite primenu leka ENHERTU
• čim se postavi sumnja na IBP / pneumonitis, odmah uvedite lečenje kortikosteroidima (npr. ≥ 1 mg/kg na dan prednizolona ili ekvivalenta) koje mora trajati najmanje 14 dana
• zatim postupno smanjujte dozu tokom najmanje 4 nedelje</td></tr>
<tr><td>Stepen 3</td><td>Teški simptomi; ograničava svakodnevne aktivnosti brige o sebi; indikovan kiseonik</td></tr>
<tr><td>Stepen 4</td><td>Životno ugrožavajuće respiratorne smetnje; indikovana hitna intervencija (npr. traheotomija ili intubacija)</td></tr>
<tr><td>Stepen 5</td><td>Smrt</td><td></td></tr>
</table>

Stepeni su u skladu sa Zajedničkim terminološkim kriterijumima za neželjene događaje Nacionalnog instituta za kancer (engl. *National Cancer Institute* (NCI) *Common Terminology Criteria for Adverse Events*, (CTCAE)[13]