



Témata ke konzultaci při návštěvě pacienta (první nebo následující)

Při první návštěvě (před předepsáním přípravku ENHERTU):

- Informujte pacienta, že se u něj mohou objevit závažné a potenciálně život ohrožující nežádoucí účinky plicních problémů.
- Zkontrolujte, zda má pacient v anamnéze ILD/pneumonitidu, plicní komorbidity nebo léčbu kortikosteroidy.
- Zkontrolujte známky a příznaky plicních potíží.
- Informujte pacienta, že včasná diagnóza a odpovídající léčba příhod ILD/pneumonitidy jsou zásadní pro minimalizaci závažných případů.
- Poučte pacienta, aby Vás okamžitě kontaktoval, pokud se u něj vyskytnou i mírné známky nebo příznaky ILD/pneumonitidy, protože některé případy se mohou rychle zhoršit, pokud nebudou léčeny. Pacient by měl vyhledat okamžitou lékařskou pomoc a měl by ukázat **Kartu pacienta** lékaři(ům) v jiném zdravotnickém zařízení(ích), pokud jeho ošetřující onkolog není dostupný.
- Poučte pacienta, aby sám neléčil vlastní příznaky.
- Před zahájením léčby přípravkem ENHERTU předejte pacientovi **Kartu pacienta** a diskutujte s ním léčbu.
- Vyplňte **Kartu pacienta** a připomeňte pacientovi, aby ji měl vždy u sebe.

Při všech návštěvách:

- Zkontrolujte známky a příznaky plicních problémů.
- Připomeňte pacientovi, že včasná diagnóza a odpovídající léčba plicních potíží jsou zásadní pro minimalizaci život ohrožujících komplikací.
- Připomeňte pacientovi, že je důležité dodržovat naplánované termíny návštěv.
- Zkontrolujte, zda pacient nosí u sebe **Kartu pacienta**.

Potenciální dotazy na Vaše pacienty, které napomáhají se včasnou identifikací ILD/pneumonitidy:

- Kašlal(a) jste v nedávné době? Jednalo se o suchý kašel?
- Trpěl(a) jste dušností, zejména během fyzické aktivity nebo po ní?
- Pocítil(a) jste nějaké nové dýchací nebo respirační potíže?
- Trpíte-li respiračními potížemi, zhoršily se?
- Měl(a) jste horečku?
- Cítil(a) jste se unaven(a)?
- Kouříte nebo používáte elektronické cigarety?

Hlášení podezření na nežádoucí účinky

- **Jakékoli podezření na závažný nebo neočekávaný nežádoucí účinek a jiné skutečnosti závažné pro zdraví léčených osob musí být hlášeno Státnímu ústavu pro kontrolu léčiv.**

Podrobnosti o hlášení najdete na:
<https://www.sukl.cz/nahlasit-nezadouci-ucinek>.

Adresa pro zaslání je Státní ústav pro kontrolu léčiv, odbor farmakovigilance, Šrobárova 48, Praha 10, 100 41, e-mail: farmakovigilance@sukl.cz.

- **Tato informace může být také hlášena společnosti AstraZeneca Czech Republic s.r.o. prostřednictvím; <https://contactazmedical.astrazeneca.com>; na e-mail: czdrugsafety@astrazeneca.com; nebo tel: +420 222 807 111.**

Webová stránka s informacemi o přípravku ENHERTU:
<https://www.enhertusafety.info/cz/home.html>

Použitá 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.



EDUKAČNÍ MATERIÁLY

Důležité informace o minimalizaci rizika výskytu ILD/pneumonitidy při léčbě přípravkem ENHERTU (trastuzumab deruxtecan)

Příručka pro zdravotnické pracovníky

ENHERTU ▼ trastuzumab deruxtecan

▼ **Tento léčivý přípravek podléhá dalšímu sledování. To umožní rychlé získání nových informací o bezpečnosti. Žádáme zdravotnické pracovníky, aby hlásili jakákoli podezření na nežádoucí účinky.**



Tato příručka pro zdravotnické pracovníky (ZP) je

- určena ZP, aby si ji přečetli před předepsáním a podáváním přípravku ENHERTU,
- důležitým nástrojem k zajištění včasného rozpoznání a diagnostiky ILD/pneumonitidy s cílem umožnit rychlou a odpovídající léčbu a minimalizovat počet závažných případů,
- připomínkou k předání **Karty pacienta** jakémukoliv pacientovi, kterému má být poprvé podána léčba přípravkem ENHERTU, nebo který žádá o novou kopii této karty.

V této příručce nejsou uvedeny všechny možné nežádoucí účinky. Veškeré podrobnosti, včetně dávkování a upozornění a zvláštních opatření pro použití, naleznete v informacích o přípravku ENHERTU*.

*Aktuálně platný SmPC (souhrn údajů o přípravku) lze vyhledat na webových stránkách Státního ústavu pro kontrolu léčiv v sekci Databáze léků na adrese https://prehledy.sukl.cz/prehled_liciv.html#/

Co je ENHERTU?

ENHERTU je konjugát protilátky namířené proti HER2 trastuzumabu s inhibítorem topoizomerázy deruxtekanu. Pro informace o schválených indikacích – viz schválené SmPC.

Riziko ILD/pneumonitidy při léčbě přípravkem ENHERTU

Při léčbě přípravkem ENHERTU byly hlášeny případy intersticiálního plicního onemocnění (ILD) a/nebo pneumonitidy. Byly pozorovány i fatální případy. Na základě nezávislého vyhodnocení došlo k ILD zhruba u 12,5 % pacientů s vícečetnými typy nádorů léčených dávkou 5,4 mg/kg. Většina případů ILD byla 1. stupně (3,2 %) a 2. stupně (7,4 %). Případy 3. stupně nastaly u 0,8 % a případy 4. stupně se nevyskytly. Příhody 5. stupně (fatální) nastaly u 1,0 % pacientů. Medián doby do prvního nástupu byl 5,5 měsíce (rozmezí: 26 dnů až 31,5 měsíce).

U pacientů léčených přípravkem ENHERTU v dávce 6,4 mg/kg v klinických studiích s vícečetnými typy nádorů bylo ILD zaznamenáno u 17,9 % pacientů. Většina případů ILD byla 1. stupně (4,9 %) a 2. stupně (9,4 %). Případy 3. stupně nastaly u 1,3 % a případy 4. stupně se vyskytly u 0,1 % pacientů. Příhody 5. stupně (fatální) nastaly u 2,1 % pacientů. Jeden pacient měl již existující ILD, která se po léčbě zhoršila a vedla k ILD 5. stupně (fatální). Medián doby do prvního nástupu byl 4,2 měsíce (rozmezí: -0,5 až 21,0) (viz body 4.2 a 4.4). Další podrobnosti jsou k dispozici v SmPC.¹

Identifikace a minimalizace ILD/pneumonitidy

Včasná diagnóza a odpovídající léčba ILD/pneumonitidy jsou zásadní pro minimalizaci závažných případů. Pacienty je třeba pečlivě sledovat a poučit je, aby okamžitě hlásili projevy nebo příznaky ILD/pneumonitidy (např. kašel, dechová nedostatečnost v klidu nebo při námaze, horečku, nevysvětlitelnou únavu, sníženou saturaci kyslíkem a/nebo další nové či zhoršující se problémy s dýcháním). Při prvním podezření na ILD/pneumonitidu je nutné okamžitě zahájit léčbu. U pacientů se středně těžkou poruchou funkce ledvin byl pozorován vyšší výskyt ILD/pneumonitidy 1. a 2. stupně. Pacienty se středně těžkou nebo těžkou poruchou funkce ledvin je třeba pečlivě sledovat.

Vyšetření podezření na ILD/pneumonitidu

Jakékoliv známky ILD/pneumonitidy mají být ihned vyšetřeny.

Při podezření na ILD/pneumonitidu^{2,3}

- Zvažte další vyšetření, která by měla zahrnovat:
 - počítačovou tomografií s vysokým rozlišením (HRCT)⁴,
 - konzultaci s pneumologem (konzultace infekčního onemocnění dle klinické indikace),
 - bronchoskopii a bronchoalveolární laváž dle klinické indikace a proveditelnosti,
 - funkční vyšetření plic (včetně FVC a CO difúzní kapacity) a pulzní oxymetrii (SpO₂),
 - klinické laboratorní testy:
 - plyny v arteriální krvi, dle klinické indikace,
 - vyšetření krve, počet krevních buněk, diferenciální počet leukocytů, CRP, markery pro intersticiální pneumonii (KL-6, SP-A, SP-D)⁵
 - test na Covid-19 (SARS-CoV-2)

Obecné rizikové faktory spojené s ILD/pneumonitidou související s jinými léky

Přesné mechanismy, prostřednictvím kterých přípravek ENHERTU může zapříčinit ILD, nejsou dosud známé.⁶

Obecné rizikové faktory pro rozvoj ILD vyvolaného léky se liší v závislosti na zvažovaném onemocnění, léku a populaci a zahrnují následující.^{7,8,9}

- Anamnéza onemocnění ILD nebo plicního onemocnění:** Dřívější plicní onemocnění a snížená funkce plic jsou důležitými rizikovými faktory pro ILD vyvolané léky.^{7,9,10,11}
- Celkově špatný zdravotní stav:** V onkologii může špatný status výkonnosti nebo metastatické onemocnění zvyšovat riziko ILD vyvolaného léky.⁸
- Kouření:** Kuřáci jsou vystaveni většímu riziku ILD vyvolanému léky.⁷
- Pokročilý věk:** Starší osoby, zejména ve věku nad 60 let, mohou být vystaveny významně vyššímu riziku ILD vyvolanému léky.^{7,9,11}
- Etnicita:** Japonští nebo afroameričtí pacienti mohou být vystaveni zvýšenému riziku ILD vyvolanému léky.^{9,12}
- Muži:** Muži mohou být vystaveni zvýšenému riziku ILD indukovanému léky.^{7,11}
- Předchozí léčba:** Předchozí chemoterapie, léčba několika chemoterapeutickými režimy, hrudní radioterapie a kombinovaná léčba několika molekulárně cílenými látkami s nebo bez cytotoxických složek mohou u pacienta zvýšit riziko vzniku ILD vyvolaného léky.^{7,8,9}



Pokyny pro zvládnutí podezření na ILD/pneumonitidu související s přípravkem ENHERTU:

Cílem léčby ILD je potlačit zánět a zamezit nevratné fibróze s potenciálním fatálním důsledkem.⁹ Léčba kortikosteroidy se považuje za nejučinnější během zánětlivé fáze ILD.⁷ Někdy se ILD může objevit akutně a rychle progredovat. Při podezření na ILD by měla být okamžitě zahájena vhodná léčba ILD podle níže uvedených pokynů a pokud se zjistí jiná alternativní etiologie, léčba by měla být upravena.

Stupeň podle CTCAE	Popis	Úprava léčby															
Stupeň 1	Asymptomatické; pouze klinická nebo diagnostická pozorování; intervence není indikována	<p>Přerušte léčbu přípravkem ENHERTU, dokud nedojde ke zlepšení stavu na stupeň 0, poté:</p> <ul style="list-style-type: none"> • pokud dojde ke zlepšení v průběhu 28 dní nebo v kratším čase od nástupu onemocnění, podávejte stávající dávku, • pokud dojde ke zlepšení v čase delším než 28 dní od nástupu onemocnění, snižte dávku o jednu úroveň. <table border="1"> <thead> <tr> <th colspan="3">Rozpis snižování dávky</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Úvodní dávka</td> <td>5,4 mg/kg</td> <td>6,4 mg/kg</td> </tr> <tr> <td>První snížení dávky</td> <td>4,4 mg/kg</td> <td>5,4 mg/kg</td> </tr> <tr> <td>Druhé snížení dávky</td> <td>3,2 mg/kg</td> <td>4,4 mg/kg</td> </tr> <tr> <td>Potřeba dalšího snížení dávky</td> <td>Ukončete léčbu</td> <td>Ukončete léčbu</td> </tr> </tbody> </table> <ul style="list-style-type: none"> • Zvažte léčbu kortikosteroidy, jakmile dojde k podezření na ILD/pneumonitidu (např. $\geq 0,5$ mg/kg/den prednisolonu nebo ekvivalentu). 	Rozpis snižování dávky			Úvodní dávka	5,4 mg/kg	6,4 mg/kg	První snížení dávky	4,4 mg/kg	5,4 mg/kg	Druhé snížení dávky	3,2 mg/kg	4,4 mg/kg	Potřeba dalšího snížení dávky	Ukončete léčbu	Ukončete léčbu
Rozpis snižování dávky																	
Úvodní dávka	5,4 mg/kg	6,4 mg/kg															
První snížení dávky	4,4 mg/kg	5,4 mg/kg															
Druhé snížení dávky	3,2 mg/kg	4,4 mg/kg															
Potřeba dalšího snížení dávky	Ukončete léčbu	Ukončete léčbu															
Stupeň 2	Symptomatické; indikována lékařská intervence; omezení v instrumentálních aktivitách denního života	<p>Trvale ukončete léčbu přípravkem ENHERTU.</p> <ul style="list-style-type: none"> • V případě podezření na ILD/pneumonitidu okamžitě zahajte léčbu kortikosteroidy (např. prednisolonem ≥ 1 mg/kg/den nebo vhodným ekvivalentem) a pokračujte po dobu alespoň 14 dní. 															
Stupeň 3	Závažné příznaky; omezení úkonů osobní péče při každodenním životě; indikace kyslíku	<ul style="list-style-type: none"> • Poté postupně snižujte dávku po dobu alespoň 4 týdnů. 															
Stupeň 4	Život ohrožující respirační omezení; indikována urgentní intervence (např. tracheotomie nebo intubace)																
Stupeň 5	Úmrtí																

Zařazení na základě společných terminologických kritérií pro nežádoucí příhody dle amerického Národního institutu pro výzkum rakoviny (NCI-CTCAE).¹³

