

▼ Acest medicament face obiectul unei monitorizări suplimentare. Acest lucru va permite identificarea rapidă de noi informații referitoare la siguranță. Profesioniștii din domeniul sănătății sunt rugați să raporteze orice reacții adverse suspectate

Enhertu ▼ (trastuzumab deruxtecan)

Ghid pentru Profesioniștii din Domeniul Sănătății

Informații importante pentru reducerea la minimum a riscurilor privind BPI/Pneumonită asociată tratamentului cu ENHERTU (Trastuzumab deruxtecan)

Acest Ghid pentru Profesioniștii din Domeniul Sănătății este:

- furnizat profesioniștilor din domeniul sănătății pentru a-l citi înainte de prescrierea și administrarea ENHERTU.
- un instrument important pentru a asigura identificarea și diagnosticarea timpurie a bolii pulmonare interstițiale (BPI)/pneumonitei, astfel încât să fie posibil tratamentul prompt și adecvat și reducerea la minimum a rezultatelor grave.
- un mijloc de reamintire pentru distribuirea Cardului Pacientului oricărui pacient căruia i se administrează ENHERTU pentru prima dată sau dacă se solicită un nou exemplar.

Nu toate reacțiile adverse posibile sunt menționate în acest ghid. Vă rugăm să citiți Rezumatul Caracteristicilor Produsului pentru medicamentul ENHERTU pentru detalii complete, inclusiv Posologie, Atenționări și Precauții speciale de utilizare.

Ce este ENHERTU?

ENHERTU este un conjugat de anticorp direcționat împotriva HER2 și inhibitor al topoizomerazei (pentru informații despre indicațiile aprobate, a se vedea Rezumatul Caracteristicilor Produsului (RCP) aprobat).

Ce este boala pulmonară interstițială (BPI)/Pneumonită?

BPI este un termen larg, folosit pentru a descrie un grup de afecțiuni pulmonare parenchimale difuze, care se manifestă prin tuse nespecifică, febră și dificultăți de respirație (dispnee), inclusiv pneumonită și fibroză pulmonară idiopatică (cu cauză necunoscută).

Riscul de BPI/Pneumonită asociat cu ENHERTU

Au fost raportate cazuri de boală pulmonară interstițială (BPI) și pneumonită, inclusiv cazuri letale, în asociere cu ENHERTU. În studiile clinice, conform unei revizii independente, aproximativ 15% dintre pacienți au prezentat un eveniment de BPI, deși valorile variază în funcție de tipul de tumoră. Mai mult de 80% dintre acestea au fost clasificate ca fiind CTCAE gradul 1 sau 2. Aproximativ 2% dintre pacienți au prezentat BPI cu rezultat letal. Durata mediană până la debutul BPI a fost de aproximativ 5 luni. Mai multe detalii sunt disponibile în RCP¹-ul aprobat al medicamentului Enhertu.

Identificarea și reducerea la minimum a riscului de BPI/Pneumonitei

Diagnosticul precoce și gestionarea adecvată a evenimentelor de BPI/pneumonită sunt esențiale pentru a reduce la minimum rezultatele grave. Pacienții trebuie monitorizați îndeaproape și sfătuiți să raporteze imediat semnele sau simptomele de BPI/pneumonită (de exemplu, tuse, dispnee în repaus sau la efort, febră, oboseală fără altă explicație, scădere a saturației de oxigen și/sau orice altă agravare sau apariție nouă a simptomelor respiratorii). Inițiați prompt managementul la prima suspiciune de BPI/pneumonită. O incidență mai mare a BPI/pneumonite de

gradul 1 și 2 a fost observată la pacienții cu insuficiență renală moderată. Pacienții cu insuficiență renală moderată sau severă trebuie monitorizați cu atenție.

Investigarea BPI/Pneumonitei suspectate

Orice dovadă de BPI/pneumonită trebuie investigată prompt.

În cazul BPI/pneumonitei suspectate **Error! Reference source not found.** Error! Reference source not found.

- Luați în considerare evaluările suplimentare, care trebuie să includă:
 - Tomografie computerizată de înaltă rezoluție (HRCT)⁴
 - Consultarea unui pneumolog (consultarea unui specialist în boli infecțioase, după cum este indicat din punct de vedere clinic)
 - Bronhoscopie și lavaj bronhoalveolar, dacă este indicat din punct de vedere clinic și fezabil
 - Teste ale funcției pulmonare (inclusiv capacitatea difuză CO și Capacitatea vitală forțată (FVC)) și pulsoximetrie (SpO₂)
 - Analize clinice de laborator
 - Gaze sanguine arteriale, dacă este indicat din punct de vedere clinic
 - Hemocultura, hemoleucogramă completă, formula leucocitară, proteina C reactivă, markeri asociați cu pneumonia interstițială (KL-6, SP-A, SP-D)
 - Covid-19 (SARS-COV-2) test

Instrucțiuni privind gestionarea BPI/Pneumonitei suspectate asociate cu ENHERTU:

Scopul managementului BPI este de a suprima inflamația și de a preveni fibroza ireversibilă cu potențial rezultat letal.⁹ Tratamentul cu corticosteroizi este considerat a fi cel mai eficace în timpul fazei inflamatorii a BPI.⁷ Uneori, BPI se poate prezenta acut și progresa rapid. Tratamentul adecvat pentru BPI ar trebui instituit prompt conform ghidului de management de mai jos atunci când este suspectată BPI și ajustat dacă este identificată o etiologie alternativă.

Gradul CTCAE	Descrierea	Modificarea tratamentului															
Gradul 1	Asimptomatică; doar observație clinică sau diagnostică; intervenția nu este indicată	Se va întrerupe ENHERTU până la rezolvarea evenimentului la gradul 0, apoi: • dacă se rezolvă în 28 de zile sau mai puțin de la data debutului, se va menține doza. • dacă se rezolvă în mai mult de 28 de zile de la data debutului, se va reduce doza cu un nivel <table border="1"> <tr> <th colspan="3">Programul de reducere a dozei</th></tr> <tr> <td>Doza inițial recomandată</td><td>5,4 mg/kg</td><td>6,4 mg/kg</td></tr> <tr> <td>Prima reducere a dozei</td><td>4,4 mg/kg</td><td>5,4 mg/kg</td></tr> <tr> <td>A doua reducere a dozei</td><td>3,2 mg/kg</td><td>4,4 mg/kg</td></tr> <tr> <td>Necesitate de reducere suplimentară a dozei</td><td>Se va opri tratamentul.</td><td>Se va opri tratamentul.</td></tr> </table> • Se va avea în vedere tratamentul cu corticosteroizi imediat ce se suspicionează BPI/pneumonită (de exemplu, prednisolon $\geq 0,5$ mg/kg/zi sau echivalent).	Programul de reducere a dozei			Doza inițial recomandată	5,4 mg/kg	6,4 mg/kg	Prima reducere a dozei	4,4 mg/kg	5,4 mg/kg	A doua reducere a dozei	3,2 mg/kg	4,4 mg/kg	Necesitate de reducere suplimentară a dozei	Se va opri tratamentul.	Se va opri tratamentul.
Programul de reducere a dozei																	
Doza inițial recomandată	5,4 mg/kg	6,4 mg/kg															
Prima reducere a dozei	4,4 mg/kg	5,4 mg/kg															
A doua reducere a dozei	3,2 mg/kg	4,4 mg/kg															
Necesitate de reducere suplimentară a dozei	Se va opri tratamentul.	Se va opri tratamentul.															
Gradul 2	Simptomatică; este indicată intervenția medicală; limitează activitățile esențiale ale vieții zilnice	Se va opri definitiv tratamentul cu ENHERTU • Se va începe cu promptitudine tratamentul cu corticosteroizi (de exemplu, prednisolon ≥ 1 mg/kg/zi sau echivalent) imediat ce se suspicionează BPI/pneumonită și se va continua timp de cel puțin 14 zile. • Apoi se va reduce treptat timp de cel puțin 4 săptămâni.															
Gradul 3	Simptome severe; limitează activitățile de autoîngrijire ale vieții zilnice; este indicată administrarea de oxigen																
Gradul 4	Compromitere respiratorie care pune în pericol viața; este indicată intervenția urgentă (de exemplu, traheotomie sau intubare)																
Gradul 5	Deces																

Clasificarea pe grade se bazează pe Criteriile Terminologice Comune pentru Evenimente Adverse ale Institutului Național de Cancer (National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events, NCI-CTCAE)⁰

Factori generali de risc corelați cu BPI/Pneumonita asociată cu alte medicamente

Mecanismele exacte prin care ENHERTU poate cauza BPI nu sunt încă cunoscute. Error! Reference source not found.

Factorii generali de risc pentru dezvoltarea BPI indusă de medicamente variază în funcție de boală, medicament și populația avută în vedere și includ următoarele. Error! Reference source not found. **Error! Reference source not found.** Error! Reference source not found.

- **Antecedente de BPI sau boală pulmonară ale pacientului:** boala pulmonară preexistentă și funcția pulmonară redusă sunt factori de risc importanți pentru BPI indusă de medicamente Error! Reference source not found.,Error! Reference source not found.,Error! Reference source not found.,Error! Reference source not found.

- **Stare de sănătate generală precară:** în oncologie, statusul de performanță slab sau boala metastatică pot crește riscul de BPI indusă de medicamente **Error! Reference source not found.**
- **Fumatul:** fumătorii sunt expuși unui risc crescut de BPI indusă de medicamente **Error! Reference source not found.**
- **Vârsta înaintată:** vârstnicii, în special cei cu vârsta peste 60 de ani, pot prezenta un risc semnificativ mai mare de BPI indusă de medicamente **Error! Reference source not found.** **Error! Reference source not found.** **Error! Reference source not found.**
- **Etnie:** pacienții japonezi sau afro-americani pot fi expuși unui risc crescut de BPI indusă de medicamente **Error! Reference source not found.** **Error! Reference source not found.**
- **Sexul masculin:** bărbații pot fi expuși unui risc crescut de BPI indusă de medicamente **Error! Reference source not found.** **Error! Reference source not found.**
- **Tratament anterior:** chimioterapia anterioară, tratamentul cu mai multe scheme chimioterapice, radioterapia toracică și terapia combinată cu agenți care țintesc mai multe molecule, cu sau fără agenți citotoxici, pot crește riscul unui pacient de BPI indusă de medicamente **Error! Reference source not found.** **Error! Reference source not found.** **Error! Reference source not found.**

Referințe

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

Aspecte de discutat la vizita pacientului (prima vizită sau la control)

La prima vizită (înainte de a prescrie ENHERTU):

- Informați pacientul că poate experimenta reacții adverse grave și posibil letale la nivel pulmonar.
- Verificați dacă pacientul are antecedente de BPI/pneumonită sau antecedente de comorbidități pulmonare, antecedente de tratament cu corticosteroizi.
- Verificați pentru a depista eventuale semne și simptome de afectare pulmonară.
- Informați pacientul că diagnosticarea timpurie și gestionarea adecvată a evenimentelor de BPI/pneumonită sunt esențiale pentru a reduce rezultatele grave.
- Instruiți pacientul să vă contacteze imediat dacă manifestă chiar și semne sau simptome ușoare de BPI/pneumonită, întrucât unele evenimente se pot agrava rapid dacă nu sunt tratate. Pacientul trebuie să solicite asistență medicală imediată și ar trebui să arate Cardul Pacientului medicului(lor) din alte unități sanitare, dacă medicul oncolog curant nu este disponibil.
- Instruiți pacientul să nu își trateze simptomele pe cont propriu.
- Furnizați pacientului Cardul Pacientului și discutați cu pacientul despre terapie înainte de începerea tratamentului cu ENHERTU.
- Completați Cardul Pacientului și reamintiți pacientului să îl aibă asupra sa în permanență.

La toate vizitele:

- Verificați pentru a depista eventuale semne și simptome de afectare pulmonară.
- Reamintiți pacientului că diagnosticarea timpurie și gestionarea adecvată a problemelor pulmonare sunt esențiale pentru diminuarea complicațiilor care pun în pericol viața.
- Reamintiți pacientului despre importanța respectării programărilor.
- Verificați dacă pacientul poartă Cardul Pacientului.

Potențiale întrebări de adresat pacienților, care să ajute la identificarea timpurie a BPI/Pneumonitei:

- Ați tușit recent? Aveți tuse seacă?
- Ați avut dificultăți în respirație, în special în timpul sau ulterior unei activități fizice?
- Ați manifestat probleme de respirație (respiratorii) noi?
- Dacă aveți deja probleme respiratorii, acestea s-au agravat?
- Ați avut febră?
- V-ați simțit obosit?
- Fumați sau folosiți țigări electronice?

Apel la raportarea reacțiilor adverse

Este important să raportați orice reacție adversă suspectată, asociată cu administrarea medicamentului Enhertu (Trastuzumab deruxtecan), către Agenția Națională a Medicamentului și a Dispozitivelor Medicale din România, în conformitate cu sistemul național de raportare spontană, utilizând formularele de raportare

disponibile pe pagina web a Agenției Naționale a Medicamentului și a Dispozitivelor Medicale (www.anm.ro), la secțiunea Medicamente de uz uman/Raportează o reacție adverse:

Agenția Națională a Medicamentului și a Dispozitivelor Medicale din România

Str. Aviator Sănătescu nr. 48, sector 1

București 011478- RO

Fax: +4 0213 163 497

E-mail: adr@anm.ro

Raportare online: <https://adr.anm.ro/>

Website: www.anm.ro

Totodată, reacțiile adverse suspectate se pot raporta și către reprezentanța locală a deținătorului autorizației de punere pe piață, la următoarele date de contact:

AstraZeneca România

Adresă: Str. Menuetului, Nr. 12, Bucharest Business Park, clădirea D, etaj 1, sector 1, Bucuresti, România

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

E-mail: farmacovigilenta@astrazeneca.com

Telefon: +40 21 317 60 41

Telefon 24/7 Farmacovigilență: +4073 011 11 13

Fax: +40 21 317 60 53