



Mikilvægar upplýsingar um lágmrökun áhættu

varðandi millivefslungnasjúkdóm/
millivefslungnabólgu við
meðferð með Enhertu
(trastuzúmab deruxtecan)

Leiðbeiningar fyrir heilbrigðisstarfsfólk

ENHERTU® ▼

trastuzúmab deruxtecan

Tilkynning aukaverkana

▼ Þetta lyf er undir sérstöku eftirliti til að nýjar upplýsingar um öryggi lyfsins komist fljótt og örugglega til skila. Vinsamlega tilkynnið allar aukaverkanir sem grunur er um að tengist lyfinu til Lyfjastofnunar, www.lyfjastofnun.is.

Fræðsluefnið er útbúið og því miðlað/dreift til að uppfylla kröfur lyfjafyrivalda, en markmiðið er að auka öryggi og tryggja rétta notkun lyfsins.

Pessar leiðbeiningar fyrir heilbrigðisstarfsfólk eru

- ▶ ætlaðar heilbrigðisstarfsfólki, til lestrar áður en Enhertu er ávísað og gefið.
- ▶ mikilvægt hjálpartæki til að tryggja skjóta greiningu millivefslungnasjúkdóms/millivefslungnabólgu, til að gera kleift að veita tafarlausa og viðeigandi meðferð og lágmarka alvarlegar afleiðingar.
- ▶ til áminningar um að afhenda sjúklingakort öllum sjúklingum sem fá meðferð með Enhertu í fyrsta skipti eða eru ekki með kortið á sér við síðari heimsóknir.

Upptalning aukaverkana í þessum leiðbeiningum er ekki tæmandi. Vinsamlega lesið Samantekt á eiginleikum lyfs fyrir Enhertu, þar á meðal kaflana Skammtar og Sérstök varnaðarorð og varúðarreglur við notkun.

Hvað er Enhertu?

Enhertu er mótefni gegn HER2, samtengt við hemil á virkni tóþóísómerasa (upplýsingar um samþykktar ábendingar eru í samþykktri Samantekt á eiginleikum lyfs).

Hvað er millivefslungnasjúkdómur/millivefslungnabólga?

Millivefslungnasjúkdómur er breitt hugtak yfir flokk dreifðra, starfrænna (parenchymal) lungnakvilla sem birtast sem ósértækur hósti, hiti og mæði, þ.m.t. lungnabólga og bandvefsmyndun í lungum af óþekktum orsökum.

Hættu á millivefslungnasjúkdóm/lungnabólgu við notkun Enhertu

Tilkynnt hefur verið um millivefslungnasjúkdóm og lungnabólgu, þ.m.t. banvæn tilvik, við notkun Enhertu. Mat óháðra aðila var að u.þ.b. 15% sjúklinga í klínískum rannsóknum hefðu fengið millivefslungnasjúkdóm, en tíðni þess var mismunandi eftir tegundum krabbameins. Meira en 80% þessara tilvika voru af CTCAE alvarleikastigi 1 eða 2. Um það bil 2% sjúklinga fengu banvænan millivefslungnasjúkdóm. Miðgildi tíma þar til millivefslungnasjúkdómur kom fyrst fram var u.þ.b. 5 mánuðir. Frekari upplýsingar eru í samþykktri Samantekt á eiginleikum lyfs.¹

Greining og lágmarka millivefslungnasjúkdóms/millivefslungnabólgu

Mikilvægt er að greina millivefslungnasjúkdóm/lungnabólgu fljótt og veita viðeigandi meðferð til að lágmarka alvarlegar afleiðingar.

Fylgjast á vandlega með sjúklingum og gefa þeim fyrirmæli um að tilkynna tafarlaust um ummerki eða einkenni millivefslungnasjúkdóms/lungnabólgu (t.d. hósta, mæði í hvíld eða við áreynslu, hita, þreytu sem ekki finnast aðrar skýringar á, minnkaða súrefnismettun og/eða ný eða versnandi einkenni frá öndunarfærum). Hefja á meðferð tafarlaust ef grunur vaknar um millivefslungnasjúkdóm/lungnabólgu. Aukin tíðni 1. eða 2. stigs millivefslungnasjúkdóms/lungnabólgu hefur sést hjá sjúklingum með miðlungi alvarlega skerta nýrnastarfsemi. Fylgjast á vandlega með sjúklingum með miðlungi alvarlega eða alvarlega skerta nýrnastarfsemi.

Rannsókn ef grunur er um millivefslungnasjúkdóm/ millivefslungnabólgu

Rannsaka á tafarlaust allt sem gæti verið vísbending um millivefslungnasjúkdóm/
lungnabólgu.

Ef grunur er um millivefslungnasjúkdóm/millivefslungnabólgu^{2,3}

► Íhuga á frekari rannsóknir, þ. á m.:

- Sneiðmyndatöku með hárrí upplausn (high-resolution computed tomography, HRCT)⁴
- Álit lungnasérfræðings (og sérfræðings í smitsjúkdómum ef klínískt tilefni er til)
- Berkjuspæglun og berkjuskol ef þess er kostur og klínískt tilefni er til
- Mælingar á lungnastarfsemi (þ. á m. FVC og DLCO), ásamt mælingu á súrefnismettun og hjartsláttartíðni (pulse oximetry) (SpO₂)
- Klínískar mælingar á rannsóknarstofu
 - Blóðgös í slagæðablóði, ef klínískt tilefni er til
 - Blóðræktun, blóðfrumutalning, mismunatalning hvítra blóðfrumna, CRP, lífvísar sem tengjast millivefslungnabólgu (KL-6, SP-A, SP-D)⁵
 - Covid-19 (SARS-CoV-2) próf

Almennir áhættuþættir tengdir millivefslungnasjúkdóm/ lungnabólgu sem tengjast öðrum lyfjum

Ekki er vitað hvernig Enhertu getur valdið millivefslungnasjúkdómi.⁶

Almennir áhættuþættir fyrir millivefslungnasjúkdóm af völdum lyfja eru breytilegir eftir sjúkdómum, lyfjum og því þýði sem er til meðferðar og meðal þeirra eru.^{7,8,9}

- **Saga sjúklings um millivefslungnasjúkdóm eða annan lungnasjúkdóm:** lungnasjúkdómur sem þegar er til staðar og skert lungnastarfsemi eru mikilvægir áhættuþættir fyrir millivefslungnasjúkdóm af völdum lyfja.^{7,9,10,11}
- **Almennt lélegt heilsufar:** við meðferð krabbameinssjúklinga getur léleg færni eða sjúkdómur með meinvörpum aukið hættu á millivefslungnasjúkdómi af völdum lyfja.⁸
- **Reykingar:** reykingamenn eru í aukinni hættu á að fá millivefslungnasjúkdóm af völdum lyfja.⁷
- **Hár aldur:** aldraðir, einkum eldri en 60 ára, geta verið í verulega aukinni hættu á að fá millivefslungnasjúkdóm af völdum lyfja.^{7,9,11}
- **Kynþáttur:** Japanskir eða afrísk-amerískir sjúklingar geta verið í aukinni hættu á að fá millivefslungnasjúkdóm af völdum lyfja.^{9,12}
- **Karlkyn:** karlmenn geta verið í aukinni hættu á að fá millivefslungnasjúkdóm af völdum lyfja.^{7,11}
- **Fyrri meðferð:** fyrri meðferð með krabbameinslyfjum, margs konar meðferð með krabbameinslyfjum, geislameðferð á brjóstholi og samsett meðferð með mörgum marksæknum lyfjum með eða án frumudrepandi efna, getur aukið hættu á að sjúklingur fái millivefslungnasjúkdóm af völdum lyfja.^{7,8,9}

Leiðbeiningar um viðbrögð við grun um millivefslungnasjúkdóm/millivefslungnabólgu sem tengist Enhertu:

Markmiðið með viðbrögðum við millivefslungnasjúkdóm af völdum lyfja er að draga úr bólgu og koma í veg fyrir óafturkræfa bandvefsmyndun sem getur haft banvænar afleiðingar.⁹ Meðferð með barksterum er talin virkust þegar millivefslungnasjúkdómur er á bólgustigi.⁷ Stundum getur millivefslungnasjúkdómur komið fram brátt og versnað hratt. Hefja á viðeigandi meðferð við millivefslungnasjúkdómi tafarlaust samkvæmt meðferðarleiðbeiningunum hér fyrir neðan ef grunur er um millivefslungnasjúkdóm, en breyta henni síðan ef sýnt er fram á aðrar orsakir einkennanna.

CTCAE stig	Lýsing	Breyting á meðferð															
Stig 1	Án einkenna; eingöngu klínísk ummerki eða rannsóknaniðurstöður; ekki þörf fyrir inngríp	<p>Gera skal hlé á gjöf Enhertu þar til aukaverkun hefur gengið til baka að stigi 0 og síðan:</p> <ul style="list-style-type: none"> • ef aukaverkun hefur gengið til baka innan 28 daga eða fyrr frá upphafi skal halda meðferð áfram með sama skammti • ef aukaverkun hefur gengið til baka meira en 28 dögum frá upphafi skal halda meðferð áfram á næsta skammtaþrepi fyrir neðan. <table border="1"> <thead> <tr> <th>Skammtaminnkunar-áætlun</th> <th>Brjóstakrabbamein</th> <th>Maga-krabbamein</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Upphafsskammtur</td> <td>5,4 mg/kg</td> <td>6,4 mg/kg</td> </tr> <tr> <td>Fyrsta skammtaminnkun</td> <td>4,4 mg/kg</td> <td>5,4 mg/kg</td> </tr> <tr> <td>Önnur skammtaminnkun</td> <td>3,2 mg/kg</td> <td>4,4 mg/kg</td> </tr> <tr> <td>Frekari skammtaminnkun ef þörf krefur</td> <td>Hætta skal meðferð</td> <td>Hætta skal meðferð</td> </tr> </tbody> </table> <ul style="list-style-type: none"> • Íhuga skal barksterameðferð um leið og grunur leikur á millivefslungnasjúkdómi/lungnabólgu (t.d. $\geq 0,5$ mg/kg/dag af prednisólóni eða jafngildi þess). 	Skammtaminnkunar-áætlun	Brjóstakrabbamein	Maga-krabbamein	Upphafsskammtur	5,4 mg/kg	6,4 mg/kg	Fyrsta skammtaminnkun	4,4 mg/kg	5,4 mg/kg	Önnur skammtaminnkun	3,2 mg/kg	4,4 mg/kg	Frekari skammtaminnkun ef þörf krefur	Hætta skal meðferð	Hætta skal meðferð
Skammtaminnkunar-áætlun	Brjóstakrabbamein	Maga-krabbamein															
Upphafsskammtur	5,4 mg/kg	6,4 mg/kg															
Fyrsta skammtaminnkun	4,4 mg/kg	5,4 mg/kg															
Önnur skammtaminnkun	3,2 mg/kg	4,4 mg/kg															
Frekari skammtaminnkun ef þörf krefur	Hætta skal meðferð	Hætta skal meðferð															
Stig 2	Einkenni; læknishjálp nauðsynleg; takmörkuð geta við helstu daglegar athafnir	<p>Hætta skal meðferð með Enhertu til frambúðar</p> <ul style="list-style-type: none"> • Hefja skal barksterameðferð (t.d. ≥ 1 mg/kg/dag af prednisólóni eða jafngildi þess) um leið og grunur leikur á millivefslungnasjúkdómi/lungnabólgu og halda henni áfram í a.m.k. 14 daga. 															
Stig 3	Alvarleg einkenni sem takmarka eigin getu við daglegar athafnir; súrefnisgjöf nauðsynleg	<ul style="list-style-type: none"> • Síðan á að minnka skammtinn smám saman á a.m.k. 4 vikum. 															
Stig 4	Lífshættuleg öndunarbílun; bráðainngrip nauðsynleg (t.d. barkaskurður eða barkaþræðing)																
Stig 5	Dauði																

Stigun byggð á NCI- CTCAE viðmiðum (National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events)¹³

Umræðuefni við komu sjúklings (fyrstu eða síðari)

Í fyrstu komu (áður en Enhertu er ávísað):

- ▶ Upplýsið sjúklinginn um að komið geti fram alvarlegar og hugsanlega banvænar aukaverkanir á lungu.
- ▶ Gangið úr skugga um hvort sjúklingurinn sé með sögu um millivefslungnasjúkdóm/ millivefslungnabólgu, sögu um lungnakvilla eða sögu um meðferð með barksterum.
- ▶ Gangið úr skugga um hvort sjúklingurinn sé með ummerki eða einkenni lungnakvilla.
- ▶ Upplýsið sjúklinginn um að mikilvægt sé að greina millivefslungnasjúkdóm/ millivefslungnabólgu fljótt og veita viðeigandi meðferð til að lágmarka alvarlegar afleiðingar.
- ▶ Gefið sjúklingnum fyrirmæli um að hafa samband tafarlaust ef vart verður við ummerki eða einkenni millivefslungnasjúkdóms/millivefslungnabólgu, jafnvel þó þau séu væg, þar sem sum tilvik geta versnað hratt ef meðferð er ekki veitt.
- ▶ Gefið sjúklingnum fyrirmæli um að leita læknishjálpar tafarlaust og sýna læknum á öðrum heilbrigðisstofnunum sjúklingakortið ef krabbameinslæknirinn sem annast meðferðina er ekki tiltækur.
- ▶ Gefið sjúklingnum fyrirmæli um að reyna ekki að meðhöndla einkenni sín sjálf(ur).
- ▶ Afhendið sjúklingnum sjúklingakortið og ræðið meðferðina við sjúklinginn áður en meðferð með Enhertu er hafin.
- ▶ Fyllið út sjúklingakortið og minnið sjúklinginn á að bera það alltaf á sér.

Í öllum komum:

- ▶ Gangið úr skugga um hvort sjúklingurinn sé með ummerki eða einkenni lungnakvilla.
- ▶ Minnið sjúklinginn á að mikilvægt sé að greina millivefslungnasjúkdóm/ millivefslungnabólgu fljótt og veita viðeigandi meðferð til að lágmarka líkur á lífshættulegum fylgikvillum.
- ▶ Minnið sjúklinginn á mikilvægi þess að koma alltaf til læknisins á tilsettum tíma.
- ▶ Gangið úr skugga um hvort sjúklingurinn er með sjúklingakortið á sér.

Spurningar sem hægt er að leggja fyrir sjúklinginn til að auðvelda skjóta greiningu millivefslungnasjúkdóms/millivefslungnabólgu:

- ▶ Hefur þú hóstað nýlega? Er hóstinn þurr?
- ▶ Hefur þú fundið fyrir mæði, einkum við eða eftir líkamlega áreynslu?
- ▶ Hefur þú fundið fyrir einhverjum nýjum öndunarfæravandamálum?
- ▶ Ef þú ert með öndunarfæravandamál, hafa þau versnað?
- ▶ Hefur þú fengið hita?
- ▶ Hefur þú fundið fyrir þreytu?
- ▶ Reykir þú eða notar rafsígarettur?

Heimildir

1. Íslensk Samantekt á eiginleikum lyfs fyrir Enhertu, 05/2023. **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.

Útgáfa 1 | Samþykkt af Lyfjastofnun í júní 2023