

NERLYNX ▼ (neratinib)

PRÍRUČKA PRE ZDRAVOTNÍCKYCH PRACOVNÍKOV MANAŽMENT HNAČKY

Tento dokument je pripravený v súlade s plánom riadenia rizík (RMP) pre liek Nerlynx.

Okrem tejto príručky sú k dispozícii aj edukačné materiály určené pacientom.

Liek Nerlynx je indikovaný na predĺženú adjuvantnú liečbu dospelých pacientov s rakovinou prsníka v začiatočnom štádiu a pozitívnu na hormonálne receptory s nadmernou expresiou/amplifikáciou HER2, ktorí ukončili adjuvantnú liečbu na báze trastuzumabu pred menej ako jedným rokom.¹

▼ 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. Informácie o tom, ako hlásiť nežiaduce reakcie, si pozrite sa zadnej strane.

Úplné informácie o lieku Nerlynx si prosím prečítajte v súhrne charakteristických vlastností lieku (SmPC) s obsahom neratinibu.

ÚVOD A CIELE ²

Cieľom tejto príručky je poskytnúť zdravotníckym pracovníkom informácie týkajúce sa manažmentu hnačky pri predpisovaní lieku Nerlynx (neratinib).

Cieľom je poskytnúť:

- informácie týkajúce sa hnačky;
- informácie týkajúce sa pacientov s vyšším rizikom vzniku nežiadúcich účinkov;
- informácie týkajúce sa liečby hnačky: prevencia, úprava dávok lieku Nerlynx, zmeny v stravovaní;
- informácie o možnostiach hlásenia nežiaducich účinkov.

NERLYNX V PRAXI ¹

Terapeutické indikácie

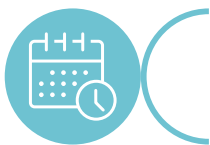
Liek Nerlynx je indikovaný na predĺženú adjuvantnú liečbu dospelých pacientov s rakovinou prsníka v začiatočnom štádiu a pozitívnu na hormonálne receptory s nadmernou expresiou/amplifikáciou HER2, ľudského epidermálneho rastového faktoru, ktorí ukončili adjuvantnú liečbu na báze trastuzumabu pred menej ako jedným rokom.

Odporúčaná dávka

Odporúčaná dávka lieku Nerlynx je 240 mg denne užívaná perorálne ako jednorazová dávka šiestich (6) 40 mg tabliet.

Spôsob použitia lieku

Vždy začnite liečbu hnačky na začiatku liečby liekom Nerlynx (primárna profylaxia).



Nerlynx sa užíva spolu s jedlom, pokiaľ možno každý deň ráno nepretržite počas 1 roka.



Tablety sa pred prehltnutím nemôžu hrýzť, drviť, rozpúšťať alebo deliť.



Je nutné vyhnúť sa konzumácii grapefruitu v akejkoľvek forme.



Ak je dávka lieku Nerlynx vynechaná alebo je vyvrátená, informujte pacientov, že vynechaná dávka sa nemá nahrádzať a liečba liekom Nerlynx má pokračovať ďalšou naplánovanou dennou dávkou.

INFORMÁCIE O RIZIKU VZNIKU HNAČKY¹

V tejto časti sú uvedené informácie o riziku vzniku hnačky spolu s pokynmi pre profylaktickú liečbu s použitím liekov proti hnačke, zmenou v stravovaní a potrebnými úpravami dávky lieku Nerlynx.

Z 1 660 pacientov liečených liekom Nerlynx v monoterapii bez profylaxie loperamidom v štúdií ExteNET:¹

- sa u 94,6 % vyskytla aspoň 1 epizóda hnačky;
- sa u 37,5 % hlásila hnačka 3. stupňa a u 0,2 % sa hlásila hnačka 4. stupňa;
- bola u 14,4 % liečba liekom Nerlynx prerušená a dávka znížená u 24,7 % pacientov;
- bolo 1,9 % hospitalizovaných.

NCI CTCAE: Klasifikácia hnačky

1. stupeň

Nárast počtu stolíc o <4 za deň oproti východiskovému stavu

Mierne zvýšenie vyprázdnenia stómie v porovnaní s východiskovým stavom

2. stupeň

Nárast počtu stolíc o 4 - 6 za deň oproti východiskovému stavu

Stredne závažné zvýšenie vyprázdnenia stómie v porovnaní s východiskovým stavom

3. stupeň

Nárast počtu stolíc o 7 za deň oproti východiskovému stavu

Inkontinencia; indikovaná hospitalizácia; závažné zvýšenie vyprázdnenia stómie v porovnaní s východiskovým stavom; obmedzenie všedných denných činností súvisiacich so sebestačnosťou (ADL)

4. stupeň

Život ohrozujúce následky

Indikovaný urgentný zásah

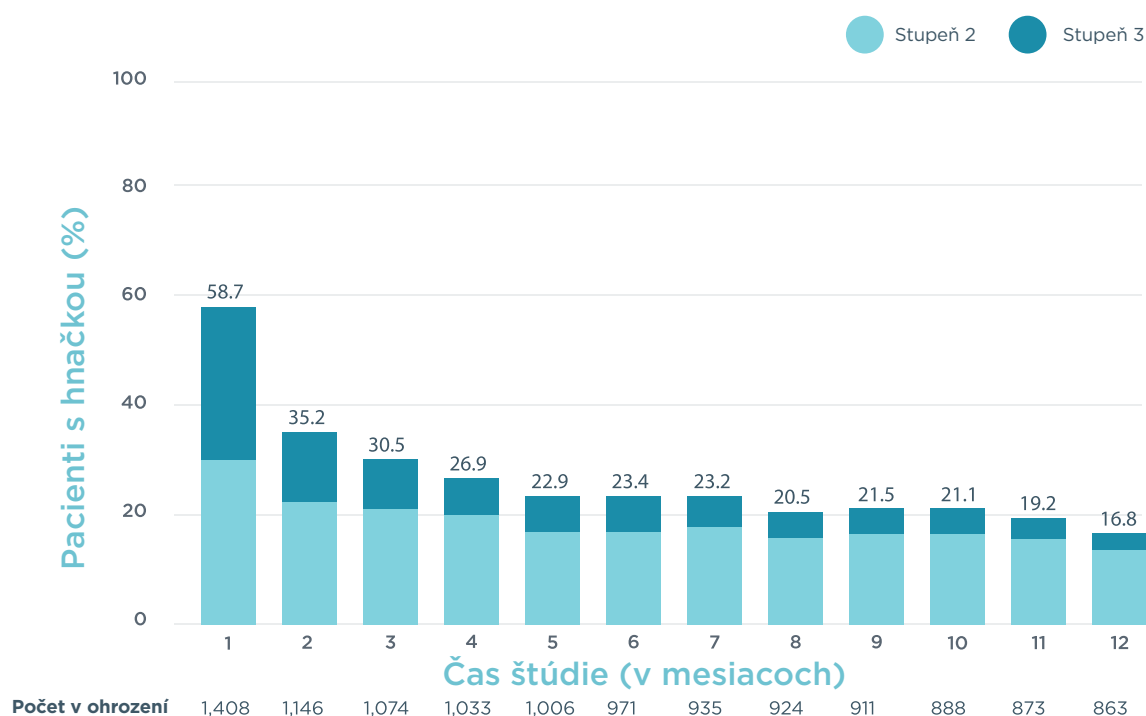
Všeobecná terminológia nežiaducich účinkov podľa Národného onkologického inštitútu USA (National Cancer Institute (NCI) Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE)).

INFORMÁCIE O RIZIKU HNAČKY^{1,3-5}

- Hnačka sa zvyčajne objavila v prvom mesiaci, pričom 83,6 % pacientov hlásilo tento nežiaduci účinok prvý týždeň (medián času do prvého nástupu bol 2 dni).
- Medián trvania jednej epizódy akéhokoľvek stupňa hnačky bol 2 dni.
- Medián frekvencie výskytu hnačky akéhokoľvek stupňa bol 8 epizód na pacienta s mediánom kumulatívneho trvania 59 dní.
- Medián kumulatívneho trvania hnačky 3. stupňa bol 5 dní.

Hnačka môže byť závažná a spojená s dehydratáciou.

Časový priebeh výskytu a závažnosti hnačky: 2. a 3. stupeň zo štúdie ExteNET^{4,5}



Údaje spracované z Chan A. et al. 2016 a EPAR neratinibu pre populáciu zo štúdie ExteNET bez profylaktickej liečby hnačky

Riziková populácia:^{1,2,6}

Rizikoví pacienti zahŕňajú pacientov s akoukoľvek príčinou chronickej alebo intermitentnej hnačky, ako napríklad závažná chronická alebo aktívna zápalová choroba čriev alebo akútna gastrointestinálna choroba s hnačkou ako najzávažnejším príznakom (napr. Crohnova choroba, ulcerózna kolitída, malabsorpcia alebo hnačka ≥ 2 . stupňa akejkoľvek etiológie pred liečbou).^{1,2}

Zhoršujúce rizikové faktory zahŕňajú súbežnú liečbu a iné predisponujúce ochorenia vrátane pokročilého veku a poškodenia funkcie obličiek.^{1,2}

Rasová príslušnosť bola jediným východiskovým faktorom významne súvisiacim s výskytom vyššieho stupňa hnačky. U ázijských pacientov bola významne vyššia pravdepodobnosť výskytu hnačky vyššieho stupňa v porovnaní s pacientmi bielej pleti a u pacientov iných rás bola významne menšia pravdepodobnosť výskytu hnačky vyššieho stupňa oproti pacientom bielej pleti.⁶

MANAŽMENT HNAČKY

Hnačku počas liečby liekom Nerlynx je možné zvládať pomocou: ^{1,2,7,8}

1. Profylaktickej liečby pomocou liekov proti hnačke (napr. loperamid).
2. Primeranými úpravami dávky lieku Nerlynx (podľa závažnosti hnačky).
3. Zmenami v stravovaní pri výskyte hnačky.

1. Profylaktická liečba hnačky pomocou liekov proti hnačke:

Pri profylaktickej liečbe hnačky loperamidom sa preukázalo zníženie výskytu a nižší stupeň hnačky u pacientov liečených liekom Nerlynx. ⁷

Pacientov treba poučiť, aby profylaktickú liečbu pomocou liekov proti hnačke (napr. loperamid) začali spolu s prvou dávkou lieku Nerlynx. ¹

Profylaktická liečba pomocou liekov proti hnačke sa odporúča počas prvých 2 mesiacov liečby liekom Nerlynx a má sa začať s prvou dávkou. ¹

Navrhovaný príklad profylaxie: ⁷

Čas liečby liekom Nerlynx	Dávka loperamidu	Frekvencia podávania
1.-2. týždeň (1.-14.deň)	4 mg	Trikrát denne
3.-8. týždeň (15.-56. deň)	4 mg	Dvakrát denne
9.-52. týždeň (57.-365. deň)	4 mg	Podľa potreby (nemá presiahnuť 16 mg denne)

Tabuľka č. 1: Profylaxia loperamidom

Podávanie loperamidu sa musí okamžite ukončiť v prípade, ak sa objaví zápcha, abdominálna distenzia alebo ileus. ⁸

Ak sa aj napriek profylaktickej liečbe pomocou liekov proti hnačke objaví hnačka, môže byť potrebná úprava liečby hnačky, prerušenie dávkovania a/alebo zníženie dávky lieku Nerlynx (pozri tabuľky č. 2 a 3).

2. Úprava dávky lieku Nerlynx pri hnačke:

Pokyny pre úpravu dávky lieku Nerlynx pri výskyte hnačky sú uvedené v tabuľke nižšie.

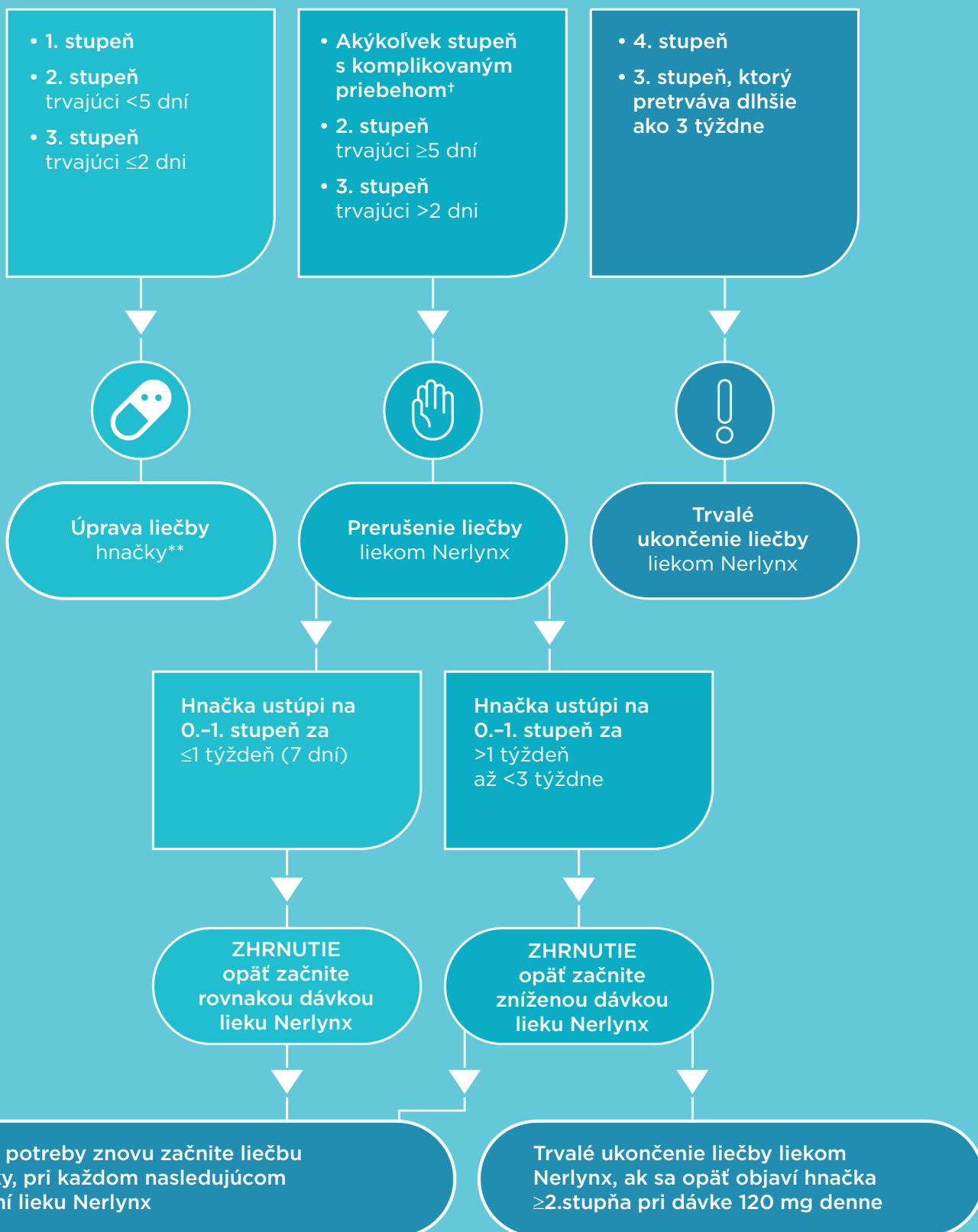
Úroveň dávky	Dávka lieku Nerlynx
Odporúčaná začiatková dávka	240 mg denne (6 x 40 mg tabliet)
Prvé zníženie dávky	200 mg denne (5 x 40 mg tabliet)
Druhé zníženie dávky	160 mg denne (4 x 40 mg table
Tretie zníženie dávky	120 mg denne (3 x 40 mg tabliet)

Tabuľka č. 2: úprava dávky lieku Nerlynx ¹

Iné toxické účinky môžu vyžadovať prerušenie a/alebo zníženie dávky (pozri sprievodné SmPC).

CELKOVÝ MANAŽMENT HNAČKY V ZÁVISLOSTI OD JEJ ZÁVAŽNOSTI

Celkový manažment hnačky vychádza z jej stupňa uvedeného pomocou všeobecnej terminológie nežiaducich účinkov podľa Národného onkologického inštitútu USA (National Cancer Institute (NCI) Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE)).



Tabuľka č.3: Celkový manažment podľa závažnosti hnačky¹

[†] Pri komplikovanom priebehu sú prítomné prejavy ako dehydratácia, horúčka, hypotenzia, zlyhanie obličiek alebo neutropénia 3. alebo 4. stupňa.

[‡] Napriek liečbe optimálnou liečbou.

**Začnite s nasledujúcimi opatreniami: upravte stravovanie; udržiavajte denný príjem tekutín ~2 l a po znížení stupňa hnačky na 1. stupeň alebo východiskový stav, začnite s podávaním loperamidu v dávke 4mg pri každom nasledujúcom podaní lieku Nerlynx.

3. Zmeny v stravovaní pri výskyte hnačky

Pacientov je potrebné poučiť, aby upravili svoju stravu kvôli zmierneniu hnačky. Zvážte tieto opatrenia, ktoré pomôžu vašim pacientom zvládnuť hnačku: ^{9,10}

ČO ROBIŤ:



Jedenie menších porcií jedla v častejších intervaloch.



Pitie väčšieho množstva tekutín

môže pomôcť zmierniť hnačku. Najlepšie je vypiť 8 až 12 pohárov tekutín denne, ako napríklad voda, športové nápoje, vývar, slabý čaj bez kofeínu, nealkoholické nápoje bez kofeínu, čisté džúsy a želatína.



Konzumácia jedál, ktoré sú ľahko stráviteľné (bezzvyšková diéta). Patria sem potraviny ako banány, ryža, jablkové pyré a opečený chlieb. ^{2,3}

ČO NEROBIŤ:



Vyhýbať sa užívaniu liekov, ako napríklad laxatíva, zmäkčovadlá stolice.



Vyhýbať sa kofeínu, alkoholu, mliečnym výrobkom, tuku, vláknine, pomarančovému džúsu, slivkovému džúsu a korenistým jedlám.

ĎALŠIE INFORMÁCIE

Okrem tejto príručky je k dispozícii vzdelávací materiál určený pacientom.

Pozostáva z písomnej informácie pre používateľa, „Príručky k liečbe pre pacienta/ opatrovateľa“ a „Denníka liečby pacienta“, ktoré je potrebné odovzdať pacientom na začiatku liečby liekom Nerlynx. Ich účelom je zvýšenie povedomia pacienta o riziku nežiaducich účinkov, najmä hnačky, a povzbudenie pacientov k tomu, aby kontaktovali zdravotníckeho pracovníka, ak sa u nich vyskytne takýto nežiaduci účinok.

Pacientov je potrebné poučiť, aby každý deň vyplnili „Denník liečby pacienta“ a aby pri každej svojej návšteve zdravotníckeho pracovníka priniesli tento Denník so sebou, čím sa uľahčí manažment hnačky.

HLÁSENIE PODOZRENÍ NA NEŽIADUCE ÚČINKY

Hlásenie podozrení na nežiaduce účinky po registrácii lieku je dôležité. Umožňuje priebežné monitorovanie pomeru prínosov a rizík lieku. Od zdravotníckych pracovníkov sa vyžaduje, aby hlásili akékoľvek podozrenia na nežiaduce účinky na:

Štátny ústav pre kontrolu liečiv, Sekcia klinického skúšania liekov a farmakovigilancie, Kvetná ul. 11, SK-825 08 Bratislava 26, tel: 02 507 01 206, e-mail: neziaduce.ucinky@sukl.sk.

Tlačivo na hlásenie nežiaduceho účinku je na webovej stránke www.sukl.sk v časti Bezpečnosť liekov/Hlásenie o nežiaducich účinkoch. Formulár na elektronické podávanie hlásení: <https://portal.sukl.sk/eskada/>

Podozrenie na nežiaduce účinky môžete hlásiť aj priamo spoločnosti Pierre Fabre Medicament: Telefón: +420 286 004 111, Mobil: +420 605 235 521

E-mail: pharmacovigilance.cz.sk@pierre-fabre.com

Literatúra:

1. Súhrn charakteristických vlastností lieku Nerlynx (SmPC). Máj 2019,
2. NERLYNX Risk Management Plan, Júl 2018
3. Mortimer J et al. Patterns of occurrence and implications of neratinib-associated diarrhea in patients with HER2-positive breast cancer: analyses from the randomized phase III ExteNET trial. *Breast Cancer Res.* 2019 Feb 27;21(1):32. Electronic Supplementary Material
4. Chan A, et al. Neratinib after trastuzumab-based adjuvant therapy in patients with HER2- positive breast cancer (ExteNET): a multicentre, randomised, double-blind, placebo- controlled, phase 3 trial *Lancet Oncol.* 2016; 17:367–77.
5. European Medicines Agency Public Assessment Report (EPAR). Nerlynx EMA/CHMP/525204/2018.
6. Mortimer J et al. Patterns of occurrence and implications of neratinib-associated diarrhea in patients with HER2-positive breast cancer: analyses from the randomized phase III ExteNET trial. *Breast Cancer Res.* 2019 Feb 27;21(1):32.
7. NERLYNX United States Package insert (USPI). June 2018
8. Loperamide 2mg Hard Capsules (PL 29831/0381) - Summary of Product Characteristics (SmPC) - print friendly - (eMC). Updated 22-Jun-2017 (accessed August 2019).
9. <https://www.cancer.net/coping-with-cancer/physical-emotional-and-social-effects-cancer/managing-physical-side-effects/diarrhea>
10. https://www.cancer.gov/about-cancer/treatment/side-effects/constipation/GI-complications-pdq#_29

Schválené Štátnym ústavom pre kontrolu liečiv dňa 29. 01. 2020, verzia 1.0