

EDUKAČNÍ MATERIÁLY

VZDĚLÁVACÍ BROŽURA PRO ZDRAVOTNICKÉ PRACOVNÍKY

NERLYNX ▼
(neratinib)

Tento dokument je součástí Plánu řízení rizik (RMP; Risk management plan) pro přípravek Nerlynx.

Kromě této Vzdělávací brožury pro zdravotnické pracovníky je k dispozici i Příručka k léčbě pro pacienty/pečovatele a Deník léčby pacienta, které je třeba předat každému pacientovi, než začnete přípravkem Nerlynx léčit. Příbalová informace pro uživatele je součástí každého balení léku.

Účelem těchto materiálů je zvýšení povědomí pacienta o riziku nežádoucích účinků, především průjmu, a povzbuzení pacientů k tomu, aby se obrátil na zdravotnického pracovníka, pokud se u něj takovýto nežádoucí účinek vyskytne.

Pacienty je potřeba poučit, aby každý den vyplňovali Deník léčby pacienta a aby při každé své návštěvě zdravotnického pracovníka přinesli tento deník s sebou, jelikož to usnadní léčbu průjmu.

Přípravek Nerlynx je indikován k prodloužené adjuvantní léčbě dospělých pacientů s karcinomem prsu v časném stadiu pozitivním na hormonální receptory s nadměrnou expresí/amplifikací HER2, kteří dokončili adjuvantní léčbu založenou na trastuzumabu před méně než jedním rokem.

Aktuálně platný SmPC lze vyhledat na webových stránkách Státního ústavu pro kontrolu léčiv v sekci Databáze léků na adrese <http://www.sukl.cz/modules/medication/search.php>. Kontaktní údaje jednotlivých držitelů rozhodnutí o registraci léčivých přípravků obsahujících (neratinib) lze nalézt v části Kontakty, která se objeví po kliknutí na název léčivého přípravku.

▼ Tento léčivý přípravek podléhá dalšímu sledování. To umožní rychlé získání nových informací o bezpečnosti. Žádáme zdravotnické pracovníky, aby hlásili jakákoli podezření na nežádoucí účinky. Podrobnosti o hlášení nežádoucích účinků, najdete na zadní straně.

ÚVOD A CÍLE ²

Účelem této brožury je poskytnout zdravotnickým pracovníkům informace týkající se léčby gastrointestinální toxicity (průjmu) v souvislosti s přípravkem Nerlynx (neratinib).

Cílem je poskytnout vám:

- informace týkající se průjmu;
- informace týkající se pacientů s vyšším rizikem;
- informace týkající se léčby průjmu: prevence, úprava dávek přípravku Nerlynx, úprava stravování;
- informace o způsobu hlášení nežádoucích účinků.

NERLYNX V PRAXI ¹

Terapeutické indikace

Přípravek Nerlynx je indikován k prodloužené adjuvantní léčbě dospělých pacientů s karcinomem prsu v časném stadiu pozitivním na hormonální receptory s nadměrnou expresí/amplifikací HER2, kteří dokončili adjuvantní léčbu založenou na trastuzumabu před méně než jedním rokem.

Doporučené dávkování

Doporučené dávkování přípravku Nerlynx je 240 mg denně, přičemž se přípravkem užívá perorálně jako jednorázová dávka šesti (6) 40mg tablet.

Způsob podávání

Vždy zahajujte léčbu proti průjmu na začátku léčby přípravkem Nerlynx (primární profylaxe).



Nerlynx se má užívat s jídlem, pokud možno každý den ráno, nepřetržitě po dobu 1 roku.



Tablety se před spolknutím nemají kousat, drtit, rozpouštět nebo dělit.



Po dobu léčby pacienti nesmí požívat grepy ani jiné potraviny, které grepy obsahují.



Informujte pacienty, že v případě vynechání nebo vyzvracení dávky přípravku Nerlynx se vynechaná dávka nemá nahrazovat a léčba přípravkem Nerlynx má pokračovat následující plánovanou denní dávkou.

INFORMACE O RIZIKU VÝSKYTU PRŮJMU ¹

V této části jsou uvedeny informace o riziku výskytu průjmu spolu s pokyny pro profylaktickou léčbu pomocí léků proti průjmu, úpravu stravování a potřebnou úpravu dávky přípravku Nerlynx.

Z 1660 pacientů léčených přípravkem Nerlynx v monoterapii bez profylaxe loperamidem ve studii ExteNET: ¹

- se u 94,6 % vyskytla alespoň 1 epizoda průjmu;
- byl u 37,5 % hlášen průjem 3. stupně a u 0,2 % průjem 4. stupně;
- byla u 14,4 % léčba přípravkem Nerlynx přerušena a dávka snížena u 24,7 %;
- bylo 1,9 % hospitalizováno.

NCI CTCAE: Klasifikace průjmu

1. stupeň

Nárůst počtu stolic o < 4 za den ve srovnání s výchozím stavem

mírné zvýšení vyprazdňování stolice ve srovnání s výchozím stavem

2. stupeň

Nárůst počtu stolic o 4–6 za den ve srovnání s výchozím stavem

středně závažné zvýšení vyprazdňování stolice ve srovnání s výchozím stavem

3. stupeň

Nárůst počtu stolic o 7 za den ve srovnání s výchozím stavem

inkontinence; indikovaná hospitalizace; závažné zvýšení vyprazdňování stolice ve srovnání s výchozím stavem; omezení všedních denních činností souvisejících se soběstačností (ADL)

4. stupeň

Následky s ohrožením života

indikovaný urgentní zásah

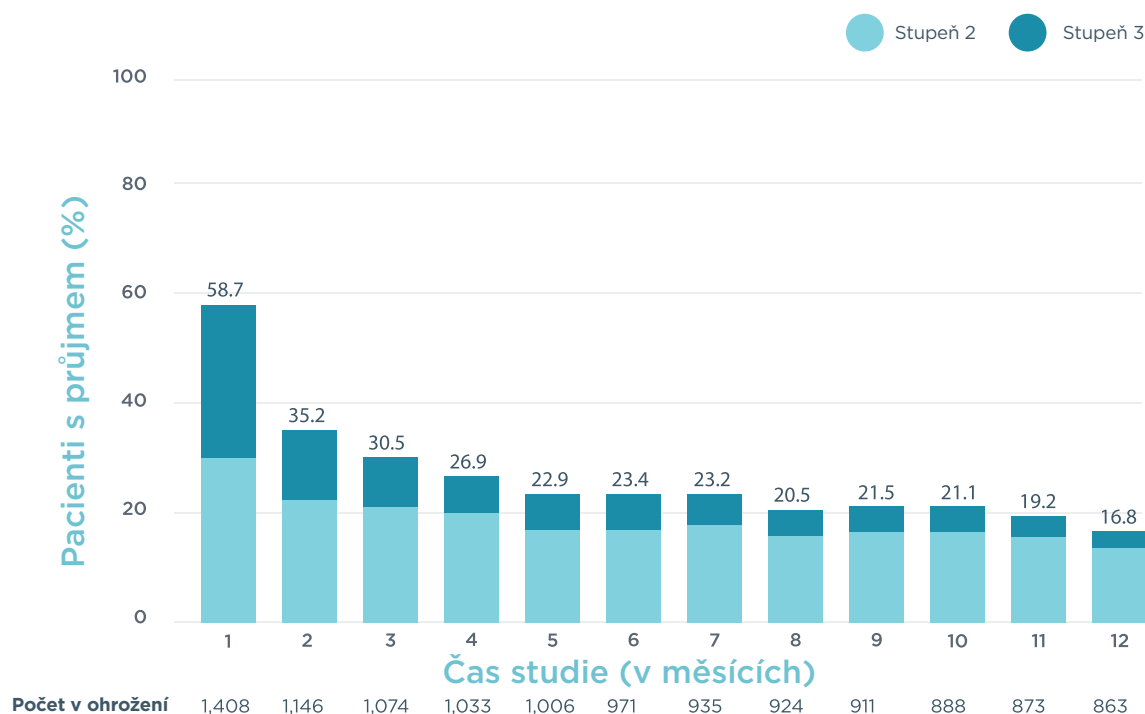
Všeobecná terminologie nežádoucích účinků podle Národního onkologického institutu (National Cancer Institute (NCI), Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE)).

INFORMACE O RIZIKU VÝSKYTU PRŮJMU 1,3-5

- Průjem se zpravidla objevil v prvním měsíci, přičemž 83,6 % pacientů hlásilo tento toxický účinek první týden (medián času do prvního nástupu byl 2 dny).
- Medián trvání jedné epizody jakéhokoliv stupně průjmu byl 2 dny.
- Medián frekvence výskytu průjmu jakéhokoliv stupně byl 8 epizod na pacienta s mediánem kumulativního trvání 59 dní a medián kumulativního trvání průjmu 3. stupně byl 5 dní.

Průjem může být závažný a spojený s dehydratací.

Časový průběh výskytu a závažnosti průjmu: 2. a 3. stupeň ze studie ExteNET^{4,5}



Údaje zpracovány z Chan A. et al. 2016 a ze souhrnu EPAR pro neratinib pro populaci ze studie ExteNET bez profylaktické léčby průjmu

Riziková populace: 1,2,6

Za rizikové jsou považováni pacienti s jakoukoliv příčinou chronického nebo intermitentního průjmu, jako například významné chronické aktivní zánětlivé onemocnění střev nebo nedávné akutní gastrointestinální onemocnění s průjmem jako nejzávažnějším příznakem (např. Crohnova choroba, ulcerózní kolitida, malabsorpce nebo průjem ≥ 2 . stupně jakékoliv etiologie před léčbou).^{1,2}

Přítěžující rizikové faktory zahrnují souběžnou léčbu a jiné predispoziční onemocnění včetně pokročilého věku a poškození funkce ledvin.^{1,2}

Jediným výchozím faktorem významně souvisejícím s výskytem vyššího stupně průjmu byla rasová příslušnost. U asijských pacientů byla významně vyšší pravděpodobnost výskytu průjmu vyššího stupně ve srovnání s pacienty bílé pleti a u pacientů jiných ras byla významně nižší pravděpodobnost výskytu průjmu vyššího stupně ve srovnání s pacienty bílé pleti.⁶

LÉČBA PRŮJMU

Průjem během léčby přípravkem Nerlynx je možné zvládat: ^{1,2,7,8}

1. Profylaktickou léčbou pomocí léků proti průjmu (např. loperamid).
2. Přiměřenými úpravami dávky přípravku Nerlynx (podle závažnosti průjmu).
3. Úpravou stravování při výskytu průjmu.

1. Profylaktická léčba průjmu pomocí léků proti průjmu:

Při profylaktické léčbě průjmu loperamidem se ukázalo snížení výskytu a závažnosti průjmu u pacientů léčených přípravkem Nerlynx. ⁷

Pacienty je třeba poučit, aby profylaktickou léčbu pomocí léků proti průjmu (např. loperamid) zahájili spolu s první dávkou přípravku Nerlynx. ¹

Profylaktická léčba pomocí léků proti průjmu se doporučuje po dobu prvních 2 měsíců léčby přípravkem Nerlynx a má se začít s první dávkou: ¹

Navrhovaný příklad profylaxe ⁷

Doba léčby přípravkem Nerlynx	Dávka loperamidu	Frekvence podávání
1.-2. týden (1.-14.den)	4 mg	Tříkrát denně
3.-8. týden (15.-56. den)	4 mg	Dvakrát denně
9.-52. týden (57.-365. den)	4 mg	Podle potřeby (nemá přesáhnout 16 mg denně)

Tabulka č. 1: Profylaxe loperamidem

Podávání loperamidu se musí okamžitě ukončit v případě, že se objeví zácpa, abdominální distenze nebo ileus. ⁸

Pokud se i navzdory profylaktické léčbě pomocí léků proti průjmu objeví průjem, může být nezbytná úprava léčby proti průjmu, přerušení dávkování a/nebo snížení dávky přípravku Nerlynx (viz tabulky č. 2 a 3).

2. Úprava dávky přípravku Nerlynx při průjmu:

Pokyny pro úpravu dávky přípravku Nerlynx při výskytu průjmu jsou uvedeny v tabulce níže.

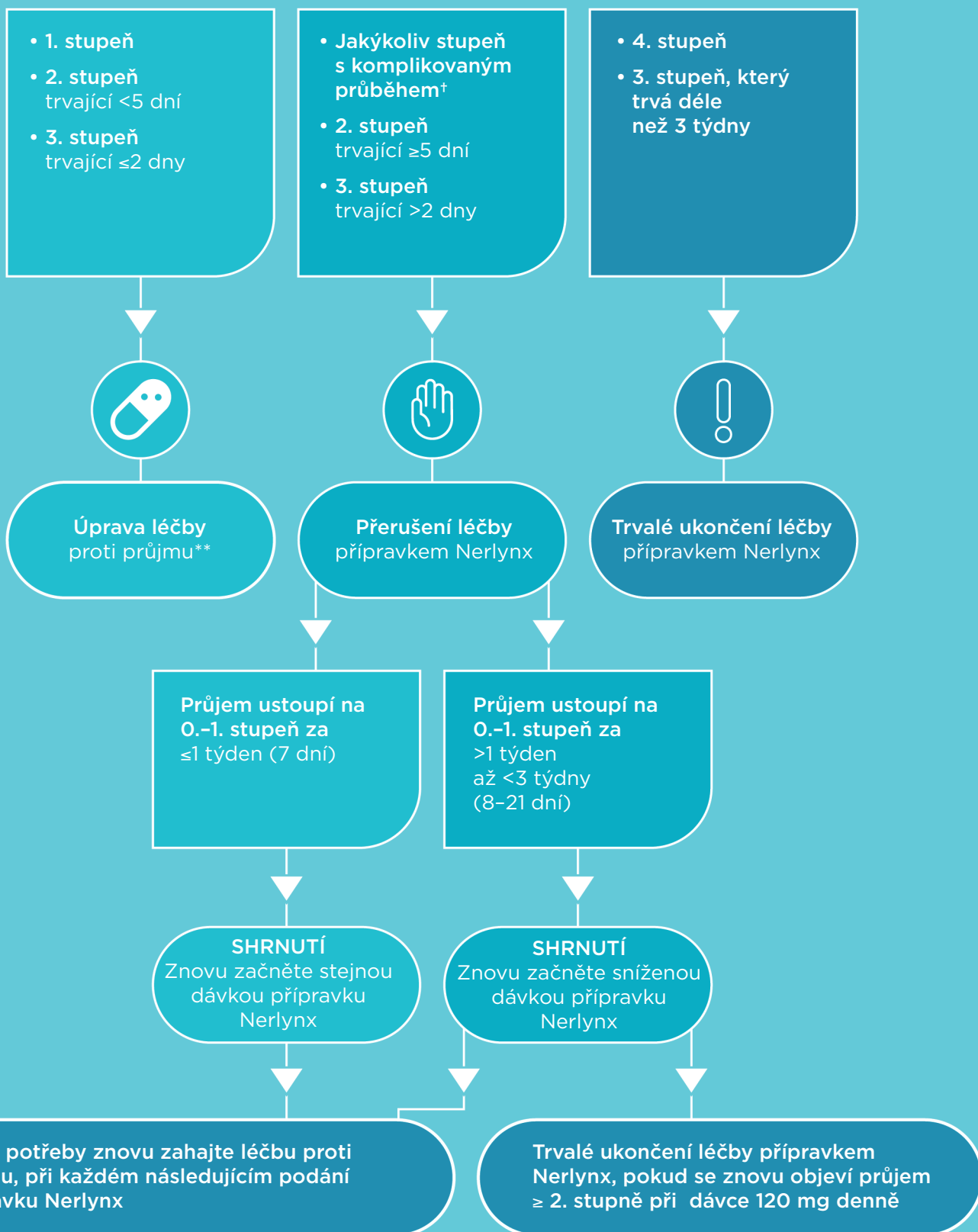
Úroveň dávky	Dávka přípravku Nerlynx
Doporučená počáteční dávka	240 mg denně (6 x 40 mg tablet)
První snížení dávky	200 mg denně (5 x 40 mg tablet)
Druhé snížení dávky	160 mg denně (4 x 40 mg tablet)
Třetí snížení dávky	120 mg denně (3 x 40 mg tablet)

Tabulka č. 2: Úprava dávky přípravku Nerlynx ¹

K úpravám dávky dle klinické indikace mohou vést také další klinické situace (např. netolerovatelné toxicity, přetrvávající nežádoucí účinky stupně 2 atd.). Viz. SmPC

CELKOVÁ LÉČBA PRŮJMU V ZÁVISLOSTI NA JEHO ZÁVAŽNOSTI.

Celková léčba průjmu vychází z jeho stupně zjištěného pomocí všeobecné terminologie nežádoucích reakcí podle Národního onkologického institutu (National Cancer Institute (NCI), Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE)).



Tabulka č. 3: Přehled léčby podle závažnosti průjmu¹

[†] Komplikovaný průběh zahrnuje dehydrataci, horečku, hypotenzi, selhávání ledvin nebo neutropenii 3. nebo 4. stupně.

[‡] Navzdory léčbě optimální léčbou.

**Začněte s tímto: úprava stravování; dodržujte denní příjem tekutin ~2 l a po ústupu události na 1. stupeň nebo výchozí stav začněte s podáváním loperamidu v dávce 4 mg při každém následujícím podání přípravku Nerlynx.

3. Úprava stravování při výskytu průjmu

Pacienty je třeba poučit, aby s ohledem na zmírnění průjmu upravili svoji stravu. Zvažte tyto možnosti, které pomohou vašim pacientům zvládnout průjem: ^{9,10}

CO DĚLAT:



**Jezte malé porce jídla
v častějších intervalech.**



Pijte větší množství tekutin

může pomoci zmírnit průjem. Doporučujeme vypít 8 až 12 sklenic tekutin, jako je voda, sportovní nápoje, vývar, slabý čaj bez kofeinu, nealkoholické nápoje bez kofeinu, čisté džusy a želatina, denně.



Vybírejte jídla, která jsou lehce stravitelná

(bezezbytková dieta). Patří sem banány, rýže, jablečné pyré a opečený chléb. ^{2,3}

CO NEDĚLAT:



**Vyhýbejte se užívání léků, jako například
laxativ, změkčovadel stolice.**



**Vyhýbejte se kofeinu, alkoholu, mléčným
výrobkům, tuku, vláknině, pomerančovému
džusu, grepovému džusu a švestkovému
džusu a kořeněným jídlům.**

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:
<http://www.sukl.cz/nahlasit-nezadouci-ucinek>.

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

Tato informace může být také hlášena společnosti Pierre Fabre Medicament s.r.o. Prosecká 851/64, 190 00 Praha 9, Telefon: +420 286 004 111, E-mail: pharmacovigilance.cz.sk@pierre-fabre.com

Literatura:

1. Souhrn údajů o přípravku Nerlynx (SmPC). Květen 2019
2. NERLYNX Risk Management Plan, červenec 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

Verze: 01

Schváleno SÚKL: 01/2020