

▼ **nerlynx**<sup>®</sup>  
(neratinib)

## SIKKERHETSINFORMASJON TIL HELSEPERSONELL: HÅNTERING AV DIARÉ

Dette dokumentet er en del av risikohåndteringsplanen (RMP) for Nerlynx<sup>®</sup>.

I tillegg til denne brosjyren finnes det eget informasjonsmaterieill til pasienter.

Alt materieill inkludert pakningsvedlegg og preparatomtale (SPC) kan søkes opp på [Felleskatalogen.no](http://Felleskatalogen.no).

Se i preparatomtalen (spc) om neratinib for fullstendig informasjon om NERLYNX.

▼ Dette legemidlet er underlagt særlig overvåking for å oppdage ny sikkerhetsinformasjon så raskt som mulig.

Helsepersonell oppfordres til å melde enhver mistenkt bivirkning. Se baksiden for informasjon om bivirkningsrapportering.

  
Pierre Fabre

# INTRODUKSJON OG FORMÅL<sup>2</sup>

Formålet med denne brosjyren er å gi informasjon om håndtering av diaré ved bruk av Nerlynx (neratinib).

Målet er å gi deg:

- Informasjon om diaré
- Informasjon om pasienter med høyere risiko
- Informasjon om håndtering av diaré: forebygging, justering av Nerlynx-doser, endringer i kosthold
- Informasjon om hvordan du melder bivirkninger.

## NERLYNX I PRAKSIS<sup>1</sup>

### Indikasjon

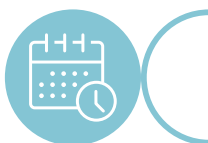
NERLYNX er indisert for forlenget tilleggsbehandling av voksne pasienter i tidlig stadium av hormonreseptorpositiv HER2-overuttrykt/forsterket brystkreft, som fullførte tilleggsbehandling med trastuzumab for mindre enn ett år siden.

### Anbefalt dose

Anbefalt dose er 240 mg tatt oralt én gang daglig: seks (6) 40 mg tabletter i en dose.

### Administrasjonsmåte

Ta alltid et legemiddel mot diaré når behandlingen med Nerlynx initieres (primær profylakse).



NERLYNX skal tas sammen med mat, fortrinnsvis om morgenen, hver dag kontinuerlig i 1 år.



Tablettene skal ikke tygges, knuses, løses opp eller deles før de svelges.



Grapefrukt i alle former skal unngås.



Hvis en dose med NERLYNX glemmes eller kastes opp, skal du informere pasienten om at den glemte dosen ikke skal erstattes men at behandlingen med NERLYNX skal gjenopptas med neste planlagte daglige dose.

# INFORMASJON OM RISIKOEN VED DIARÉ<sup>1</sup>

Dette avsnittet inneholder informasjon om risikoen ved diaré, samt veiledning i profylakse mot diaré, endringer i kosthold og nødvendige justeringer av Nerlynx-dosen.

Av de 1660 pasientene som ble behandlet med NERLYNX som monoterapi i ExteNET-studien uten loperamidprofylakse:<sup>1</sup>

- 94,6 % opplevde minst 1 episode med diaré.
- 37,5 % rapporterte diaré grad 3, og 0,2 % rapporterte diaré grad 4.
- 14,4 % avsluttet behandlingen med NERLYNX, og dosereduksjoner forekom hos 24,7 %.
- 1,9 % ble innlagt på sykehus.

## NCI CTCAE: Grader av diaré

Grad 1

**Økning på < 4 avføringer per dag over baseline**  
mild økning i avføringer sammenliknet med baseline.

Grad 2

**Økning på 4-6 avføringer per dag over baseline**  
måttlig økning av stomiproduksjonen jämfört med utgangsvärdet.

Grad 3

**Økning på 7 avføringer per dag over baseline**  
inkontinens; sykehusinnleggelse er indisert; alvorlig økning i avføringer sammenliknet med baseline; begrensende for daglig aktivitet i hverdagen.

Grad 4

**Livstruende konsekvenser**  
akutt intervensjon er nødvendig.

National Cancer Institute (NCI) Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE).

# INFORMASJON OM RISIKOEN VED DIARÉ<sup>1</sup>

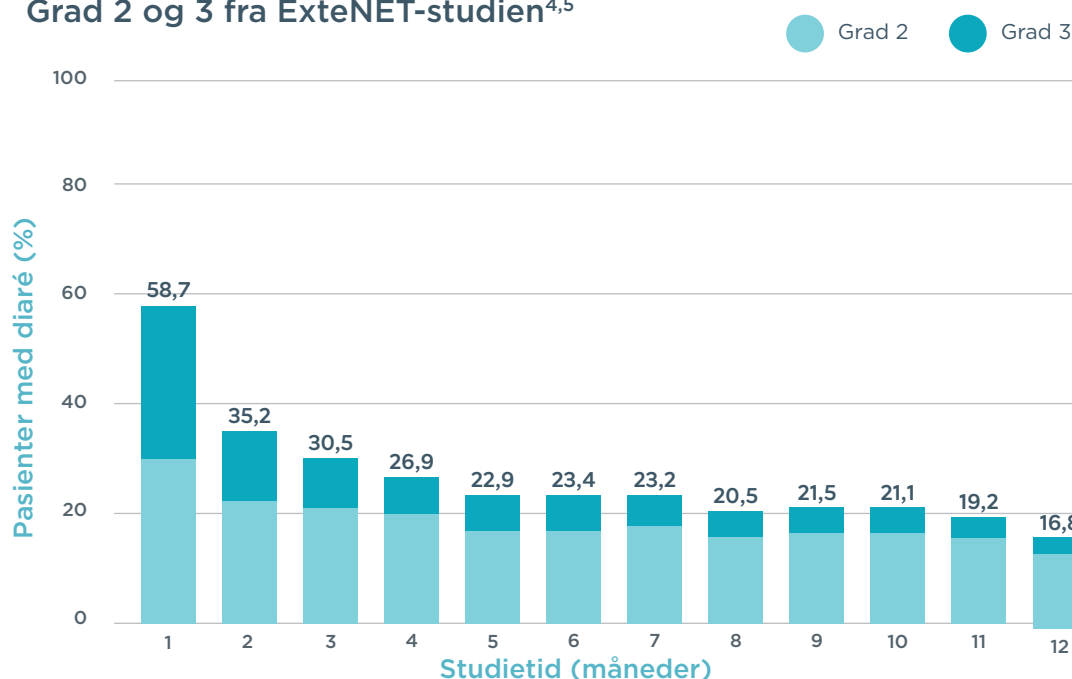
Diaré forekom hovedsakelig i løpet av den første måneden, med 83,6 % av pasientene som rapporterte denne toksisiteten i løpet av den første uken (median tid til start var 2 dager).

Median varighet av én enkelt episode med diaré av hvilken som helst grad var 2 dager.

Median hyppighet med diaré av hvilken som helst grad var 8 episoder per pasient med en median kumulativ varighet på 59 dager. Median kumulativ varighet av diaré grad 3 var 5 dager.

Diareen kan være alvorlig og er forbundet med dehydrering.

## Tidsforløp av forekomsten og alvorlighetsgraden av diaré: Grad 2 og 3 fra ExteNET-studien<sup>4,5</sup>



Antall utsatte 1,408 1,146 1,074 1,033 1,006 971 935 924 911 888 873 863

Data tilpasset fra Chan A. et al. 2016 og neratinib EPAR for ExteNET-populasjon uten profylaktisk behandling mot diaré.

## Utsatt populasjon:<sup>1,2,6</sup>

Utsatte pasienter omfatter alle med kronisk eller periodisk diaré uansett årsak, som signifikant kronisk aktiv inflammatorisk tarmsykdom eller nylig akutt gastrointestinal sykdom med diaré som hovedsymptom (f.eks. Crohns sykdom, ulcerøs kolitt, underernæring eller grad  $\geq 2$  diaré av en etiologi forut for behandlingen).<sup>1,2</sup>

Skjerpene risikofaktorer omfatter samtidig medisiner og andre predisponerende tilstander, inkludert høy alder og nedsatt nyrefunksjon.<sup>1,2</sup>

Rase var den eneste baseline-faktoren som var signifikant forbundet med forekomsten av høygradig diaré. Asiatiske pasienter var signifikant mer sannsynlig å få høygradig diaré enn kaukasiske pasienter, og pasienter fra andre raser var signifikant mindre sannsynlig å få høygradig diaré enn kaukasiske pasienter.<sup>6</sup>

# HÅNDTERING AV DIARÉ

Diaré ved behandling med NERLYNX kan håndteres med:<sup>1,2,7,8</sup>

- Profylaktisk behandling med legemiddel mot diaré (f.eks. loperamid)
- Riktige dosejusteringer av Nerlynx (avhengig av hvor alvorlig diareen er)
- Endringer i kostholdet tilpasset diaré

## 1. Profylakse mot diaré:

Profylakse mot diaré med loperamid har vist seg å redusere forekomsten og alvorligheten av diaré hos pasienter som behandles med NERLYNX.<sup>7</sup>

Pasienter bør rådes til å starte profylaktisk behandling med et legemiddel mot diaré (f.eks. loperamid) samtidig med den første dosen av NERLYNX.<sup>1</sup>

Profylakse mot diaré anbefales de to første månedene av behandlingen med NERLYNX, og skal startes med den første dosen.<sup>1</sup>

## Forslag til profylakse<sup>7</sup>

Tid med Nerlynx	Loperamiddose	Hyppighet
Uke 1-2 (dag 1-14)	4 mg	Tre ganger daglig
Uke 3-8 (dag 15-56)	4 mg	To ganger daglig
Uke 9-52 (dag 57-365)	4 mg	Ved behov (skal ikke overstige 16 mg per dag)

Tabell 1: Loperamidprofylakse

Loperamid må seponeres umiddelbart ved forstoppelse, abdominal distensjon eller utvikling av ileus.<sup>8</sup>

Hvis det oppstår diaré til tross for profylakse mot diaré, kan det være behov for behandlingsjustering mot diaré, doseavbrudd og/eller dosereduksjoner av NERLYNX (se tabell 2 og 3).

## 2. Doseendringer for Nerlynx ved diaré:

Retningslinjer for å justere doser av NERLYNX ved diaré vises i tabellen nedenfor.

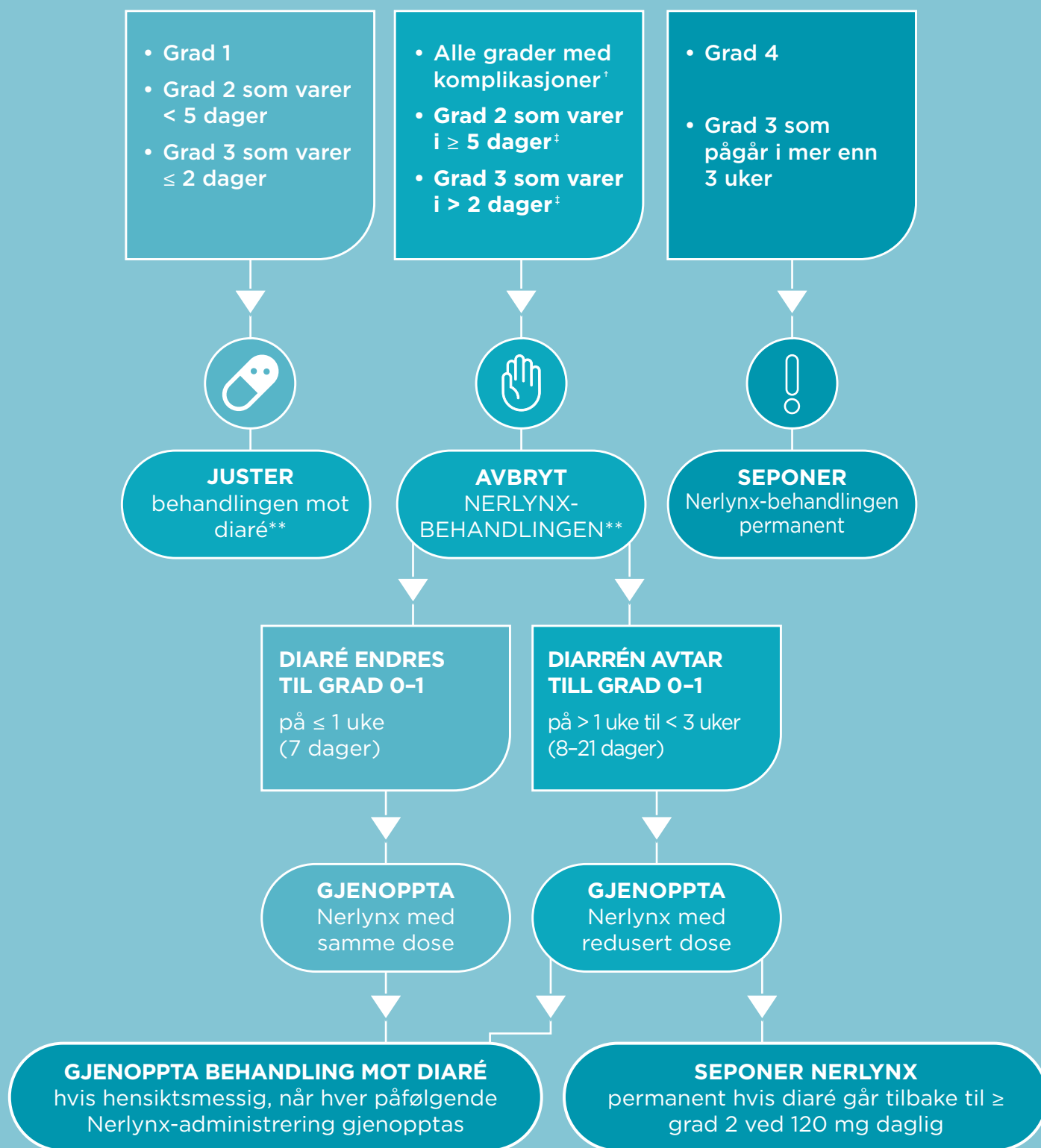
Dosenivå	NERLYNX dose
Anbefalt startdose	240 mg daglig (6 x 40 mg tabletter)
Første dosereduksjon	200 mg daglig (5 x 40 mg tabletter)
Andre dosereduksjon	160 mg daglig (4 x 40 mg tabletter)
Tredje dosereduksjon	120 mg daglig (3 x 40 mg tabletter)

Tabell 2: Doseendringer for NERLYNX<sup>1</sup>

Andre toksisiteter kan kreve doseavbrudd og/eller dosereduksjon (se preparatomtale).

# GENERELL HÅNDTERING

AV DIARÉ ER BASERT PÅ GRADEN, SOM MÅLT AV NATIONAL CANCER INSTITUTE (NCI) COMMON TERMINOLOGY CRITERIA FOR ADVERSE EVENTS (CTCAE).



Tabell 3: Generell håndtering basert på alvorlighetsgrad av diaré<sup>1</sup>

<sup>†</sup> Kompliserende faktorer omfatter dehydrering, feber, hypotensjon, nyresvikt eller nøytropeni grad 3 eller grad 4.

<sup>‡</sup> Til tross for optimal medisinsk behandling.

\*\* Iverksett følgende: kostholdsendringer, inntak av ca. 2 liter væske per dag, og når tilstanden endres til grad 1 eller baseline startes behandling med 4 mg loperamid med hver påfølgende NERLYNX-administrering.

### 3. Endringer i kostholdet tilpasset diaré

**Pasienter bør rådes til å tilpasse kostholdet for å minimere diaré. Vurder om disse alternativene kan hjelpe pasientene til å håndtere diaré:<sup>9,10</sup>**



**Spis små, men hyppige måltider.**



**Høyere inntak av klar væske kan bidra til å redusere diaré.**

Det beste er å drikke 8 til 12 glass med klar væske per dag. Klar væske er vann, sportsdrikke, buljong, svak koffeinfri te, koffeinfri brus og klar jus.



**Velg matvarer som er lett fordøyelige.**

(et fiberfattig kosthold). Det er blant annet bananer, ris, eplemos og ristet loff.

### SAKER Å UNNGÅ



**Unngå legemidler med laksativ effekt, som gir bløt avføring.**



**Unngå koffein, alkohol, melkeprodukter, fett, fiber, appelsinjuis, sviskejuis og krydret mat.**

# INNHALDET I PAKNINGEN OG YTTERLIGERE INFORMASJON

I tillegg til denne brosjyren finnes det eget informasjonsmaterieill til pasienter

Det er:

- Pakningsvedlegg
- Behandlingsveiledning til pasienter
- Min behandlingsdagbok

Materialet skal deles ut til pasienter når behandlingen med NERLYNX startes. Hensikten er å øke pasientenes bevissthet om risikoen for bivirkninger, spesielt diaré, og oppfordre pasienter til å kontakte helsepersonell hvis de får slike bivirkninger.

Pasienter bør rådes til å fylle ut behandlingsdagboken hver eneste dag, og oppfordres til å ta med seg dagboken til hver legetime, slik at den kan brukes til å håndtere eventuell diaré effektivt.

## MELDING AV MISTENKTE BIVIRKNINGER

Melding av mistenkte bivirkninger etter godkjenning av legemidlet er viktig. Det gjør det mulig å overvåke forholdet mellom nytte og risiko for legemidlet kontinuerlig. Helsepersonell oppfordres til å melde enhver mistenkt bivirkning via det nasjonale meldesystemet

- Statens legemiddelverk: [www.legemiddelverket.no/meldeskjema](http://www.legemiddelverket.no/meldeskjema)
- og til avdelingen for legemiddelovervåkning hos Pierre Fabre laboratorier [vigilancenorden@pierre-fabre.com](mailto:vigilancenorden@pierre-fabre.com)

### Referanser:

1. Preparatomtalen for NERLYNX. Desember 2019
2. Risikohåndteringsplan for NERLYNX, juli 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. Loperamid 2 mg harde kapsler (PL 29831/0381) - preparatomtale - utskriftsvennlig - (eMC). Oppdatert 22. juni 2017 (innhentet 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](https://www.cancer.gov/about-cancer/treatment/side-effects/constipation/GI-complications-pdq#_29).

Akseptert 29. mai 2020

  
Pierre Fabre