

▼ nerlynx®
(neratinib)

TERVEYDENHUOLLON AMMATTILAISTEN OPAS - RIPULIN HOITO

Tämä asiakirja kuuluu Nerlynx®-valmisteen riskienhallintasuunnitelman (RMP) materiaaleihin.

Tämän oppaan lisäksi on saatavilla potilaille suunnattua perehdytysmateriaalia.

Nerlynx on tarkoitettu jatkettuun liitännäishoitoon varhaisvaiheen hormonireseptoriposiitivista rintasyöpää sairastaville aikuispotilaille, joiden kasvaimet yli-ilmentävät HER2:ta tai joiden kasvaimissa on HER2-geenin monistuma, kun trastutsumabiin perustuvan liitännäishoidon loppuun saattamisesta on alle vuosi.¹

Täydelliset tiedot Nerlynx-valmisteesta, ks. neratinibin valmisteyhtenveto.

▼ Tähän lääkevalmisteeseen kohdistuu lisäseuranta. Tällä tavalla voidaan havaita nopeasti turvallisuutta koskevaa uutta tietoa.

Terveysthuollon ammattilaisia pyydetään ilmoittamaan epäillyistä lääkkeen haittavaikutuksista. Ks. takakannesta, miten haittavaikutuksista ilmoitetaan.

JOHDANTO JA TAVOITTEET²

Tässä oppaassa pyritään antamaan terveydenhuollon ammattilaisille tietoa ripulin hoidosta potilailla, joille määrätään Nerlynx-valmistetta (neratinibi).

Tavoitteena on antaa lukijalle:

- Tietoa ripulista
- Tietoa potilaista, joilla ripulin riski on suurentunut
- Tietoa ripulin hoidosta: ennaltaehkäisy, Nerlynx-annoksen muuttaminen, ruokavalion muutokset
- Tietoa siitä, miten haittavaikutuksista ilmoitetaan.

KÄYTÄNNÖN TIETOA NERLYNX-HOIDOSTA¹

Käyttöaihe

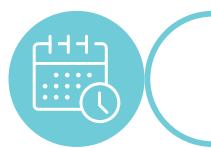
NERLYNX on tarkoitettu jatkettuun liitännäishoitoon varhaisvaiheen hormonireseptoripositiivista rintasyöpää sairastaville aikuispotilaille, joiden kasvaimet yli-ilmentävät HER2:ta tai joiden kasvaimissa on HER2-geenin monistuma, kun trastutsumabiin perustuvan liitännäishoidon loppuun saattamisesta on alle vuosi.

Suositteltu annos

NERLYNX-valmisteen suositeltu annos on 240 mg eli kuusi 40 mg:n tablettia suun kautta kerran vuorokaudessa.

Antotapa

Nerlynx-hoidon aloittamisen yhteydessä aloitetaan aina ripulilääkitys (primaariprofylaksi).



NERLYNX otetaan ruoan kanssa, mieluiten aamuisin joka päivä, ja sitä otetaan jatkuvasti 1 vuoden ajan.



Tabletteja ei saa pureskella, murskata, liuottaa eikä pilkkoa ennen nielemistä.



Greippiä ei saa nauttia missään muodossa.



Potilaalle kerrotaan, että mikäli NERLYNX-annos unohtuu tai potilas oksentaa annoksen, väliin jäänyttä annosta ei saa korvata. NERLYNX-hoitoa jatketaan seuraavalla päiväannoksella aikataulun mukaisesti.

TIETOA RIPULIN RISKISTÄ¹

Tässä osiossa kerrotaan ripulin riskistä, ripulin ennaltaehkäisystä, ruokavalion muutoksista ja Nerlynx-annoksen muuttamisesta tarvittaessa.

Kun 1 660 potilasta sai NERLYNX-valmistetta monoterapiana ExteNET-tutkimuksessa ilman loperamidiestolääkitystä:¹

- 94,6 %:lla ilmeni vähintään 1 ripuliepisode.
- 37,5 %:lla ilmoitettiin vaikeusasteen 3 ripulia ja 0,2 %:lla vaikeusasteen 4 ripulia.
- 14,4 % lopetti NERLYNX-hoidon, ja annosta pienennettiin 24,7 %:lla potilaista.
- 1,9 % oli sairaalahoitossa.

NCI:n CTCAE-luokitus: Ripulin vaikeusasteluokitus

Vaikeus-
aste 1

Ulostuskertoja vuorokaudessa < 4 enemmän kuin lähtötasolla
avanteen erityis lievästi runsaampaa kuin lähtötasolla.

Vaikeus-
aste 2

Ulostuskertoja vuorokaudessa 4-6 enemmän kuin lähtötasolla
avanteen erityis kohtalaisesti runsaampaa kuin lähtötasolla.

Vaikeus-
aste 3

Ulostuskertoja vuorokaudessa 7 kertaa enmmän kuin lähtötasolla
pidätyskyvyttömyys; sairaalahoito aiheellista; avanteen erityis merkittävästi runsaampaa kuin lähtötasolla; rajoittaa päivittäistä itsestä huolehtimista.

Vaikeus-
aste 4

Henkeä uhkaavat seuraukset
kiireellinen interventio aiheellinen.

TIETOA RIPULIN RISKISTÄ¹

Ripuli ilmeni yleensä ensimmäisen kuukauden aikana. 83,6 % potilaista ilmoitti tätä haittaa ensimmäisellä viikolla (mediaaniaika ensimmäisen ripuliepisodein alkamiseen oli 2 vuorokautta).

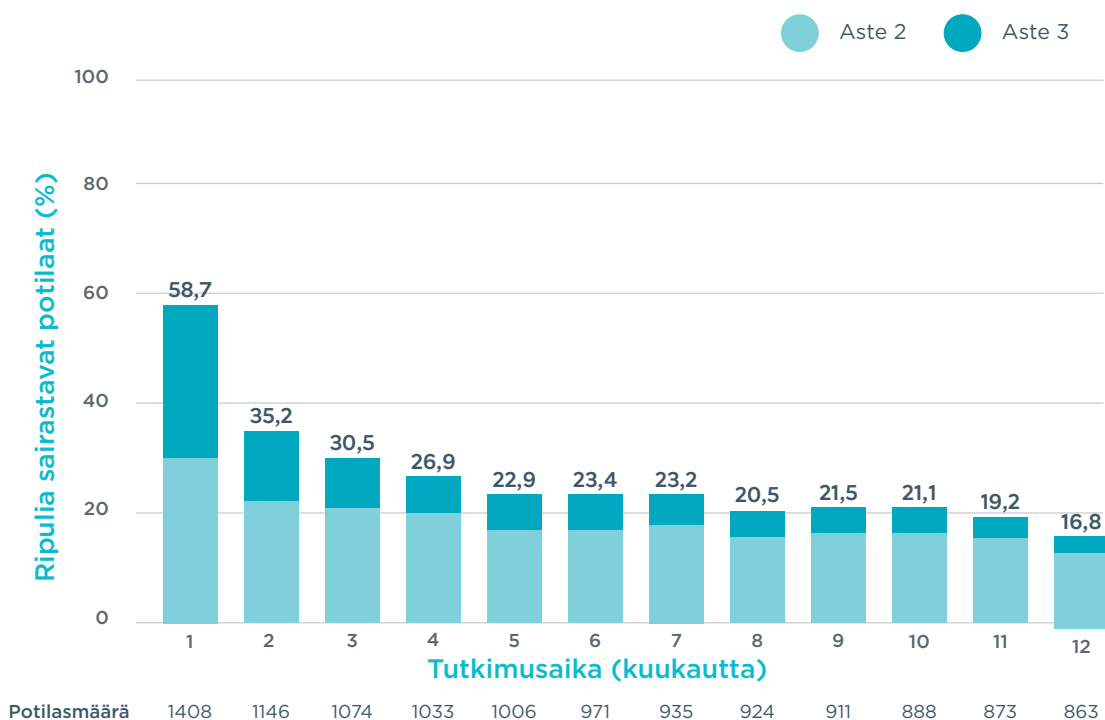
Yhden ripuliepisodein (kaikki vaikeusasteet) mediaanikesto oli 2 vuorokautta.

Ripulin (kaikki vaikeusasteet) esiintymistiheyden mediaani oli 8 episodtia/potilas ja sen kumulatiivinen mediaanikesto oli 59 päivää.

Ripulin (kaikki vaikeusasteet) esiintymistiheyden mediaani oli 8 episodtia/potilas ja sen kumulatiivinen mediaanikesto oli 59 päivää. Vaikeusasteen 3 ripulin kumulatiivinen mediaanikesto oli 5 päivää.

Ripuli saattaa olla vaikeaa, ja siihen saattaa liittyä kuivumista.

Ripulin (asteet 2 ja 3) ilmaantuvuus ja vaikeusaste eri ajankohtina^{4,5}



Tiedot muokattu lähteestä Chan A. ym. 2016 ja neratinibin EPAR-asiakirjasta (ExteNET-tutkimuksen tutkimuspopulaatio, ei profylaktista ripulilääkitystä).

Suuren riskin potilaat:^{1,2,6}

Suuren riskin potilaat ovat potilaat, joilla on jostakin syystä kroonista tai toistuvaa ripulia, esim. merkittävä krooninen aktiivinen tulehduksellinen suolistosairaus tai äskettäin akuutti ruoansulatuskanavan häiriö, jonka merkittävänä oireena esiintyy ripulia (esim. Crohnin tauti, haavainen paksusuolitulehdus, imeytymishäiriö tai vaikeusasteen ≥ 2 ripuli ennen hoitoa syystä riippumatta).^{1,2}

Tilannetta pahentavia riskitekijöitä ovat samanaikaiset lääkitykset ja muut altistavat tekijät, mm. korkea ikä ja munuaisten vajaatoiminta.^{1,2}

Etninen tausta oli ainoa lähtötasotekijä, jolla oli merkitsevä yhteys vaikeamman ripulin esiintymiseen. Vaikeamman ripulin todennäköisyys oli aasialaisilla potilailla merkitsevästi suurempi kuin valkoihoisilla. Muihin etnisiin ryhmiin kuuluvilla vaikeamman ripulin todennäköisyys oli merkitsevästi pienempi kuin valkoihoisilla.⁶

RIPULIN HOITO

NERLYNX-hoidon aikana esiintyvän ripulin hoitokeinoja ovat seuraavat:^{1,2,7,8}

- Ennaltaehkäisevä ripulilääkitys (esim. loperamidilääkitys)
- Nerlynx-annoksen asianmukaiset muutokset (ripulin vaikeusasteen mukaisesti)
- Ruokavalion muutokset ripulin yhteydessä.

1. Ennaltaehkäisevä ripulilääkitys:

Loperamidilla toteutetun ennaltaehkäisevän ripulilääkityksen on todettu pienentävän ripulin ilmaantuvuutta ja lieventävän sen vaikeusastetta NERLYNX-hoitoa saavilla potilailla.⁷ Potilaita on neuvottava aloittamaan ennaltaehkäisevä ripulilääkitys (esim. loperamidihoito) ensimmäisen NERLYNX-annoksen yhteydessä.¹

Ennaltaehkäisevää ripulilääkitystä on suositeltavaa käyttää NERLYNX-hoidon ensimmäisten 2 kuukauden ajan, ja se on aloitettava ensimmäisen NERLYNX-annoksen yhteydessä.¹

Estolääkitys, esimerkki⁷

Nerlynx-hoidon ajankohta	Loperamidiannos	Ottotiheys
Viikot 1-2 (päivät 1-14)	4 mg	Kolmesti vuorokaudessa
Viikot 3-8 (päivät 15-56)	4 mg	Kahdesti vuorokaudessa
Viikot 9-52 (päivät 57-365)	4 mg	Tarvittaessa (enintään 16 mg vuorokaudessa)

Taulukko 1: Estolääkitys loperamidilla

Loperamidihoito on lopetettava ripeästi, jos potilaalle kehittyy ummetusta, vatsan pullotusta tai ileus.⁸

Jos potilaalle kehittyy ripuli ennaltaehkäisevästä ripulilääkityksestä huolimatta, voi olla aiheellista muuttaa ripulilääkitystä, keskeyttää NERLYNX-hoito ja/tai pienentää NERLYNX-annosta (ks. taulukot 2 ja 3).

2. Nerlynx-annoksen muuttaminen ripulin vuoksi:

Seuraavassa taulukossa esitetään ohjeet NERLYNX-annoksen muuttamiseen ripulin vuoksi.

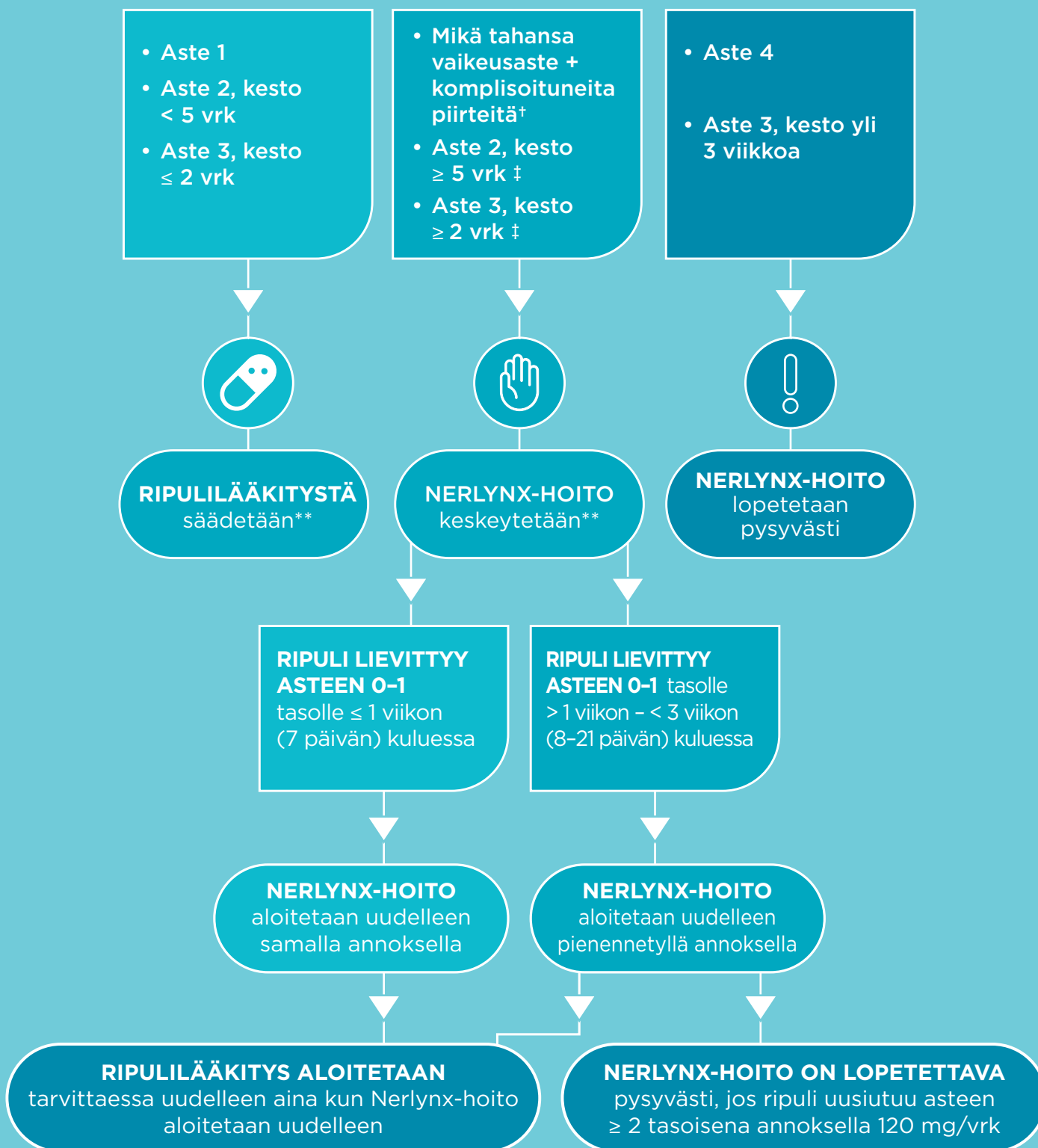
Annostaso	NERLYNX-annos
Suosittelava aloitusannos	240 mg vuorokaudessa (6 kpl 40 mg:n tabletteja)
Ensimmäinen annoksen pienennys	200 mg vuorokaudessa (5 kpl 40 mg:n tabletteja)
Toinen annoksen pienennys	160 mg vuorokaudessa (4 kpl 40 mg:n tabletteja)
Kolmas annoksen pienennys	120 mg vuorokaudessa (3 kpl 40mg:n tabletteja)

Taulukko 2: NERLYNX-annosmuutokset¹

Muu toksisuus voi edellyttää hoidon keskeyttämistä ja/tai annoksen pienentämistä (ks. oheinen valmisteyhteenveto).

YLEINEN KÄSITTELY

RIPULIN HOITO KOKONAISUUTENA PERUSTUU RIPULIN VAIKEUSASTEeseen, JOTA ARVIOIDAAN YHDYSVALTAIN NATIONAL CANCER INSTITUTE -INSTITUUTIN (NCI) COMMON TERMINOLOGY CRITERIA FOR ADVERSE EVENTS -LUOKITUKSEN (CTCAE) MUKAISESTI.



Taulukko 3: Hoito kokonaisuutena ripulin vaikeusasteesta riippuen¹

† Komplisoituneita piirteitä ovat kuivuminen, kuume, hypotensio, munuaisten vajaatoiminta sekä asteen 3 tai 4 neutropenia.

‡ Parhaasta mahdollisesta lääketieteellisestä hoidosta huolimatta.

** Otetaan käyttöön seuraavat: ruokavalion muutokset, nesteen saanti pidetään tasolla - 2 l/vrk ja ripulin lievittyessä asteen 1 tasolle tai lähtötasolle aloitetaan loperamidi (4 mg) aina NERLYNX-valmisteen annon yhteydessä.

3. Ruokavalion muutokset ripulin yhteydessä

Potilaita on neuvottava muuttamaan ruokavaliotaan ripulin minimoimiseksi. Harkitse seuraavia keinoja, joista voi olla potilaille hyötyä ripulin hoidossa:^{9,10}



Pienien aterioiden syöminen tiheästi.



Ripuli voi vähentyä, jos potilas juo enemmän kirkkaita nesteitä.

Kirkkaita nesteitä on hyvä juoda 8-12 lasillista vuorokaudessa. Näihin lasketaan vesi, urheilujuomat, lihaliemi, laiha kofeiiniton tee, kofeiinittomat virvoitusjuomat, kirkkaat mehut ja hyytelöjuoma.



Valitaan helposti sulavia ruokia.

(vähäjätteen ruokavalio). Näitä ovat banaani, riisi, omenasose ja paahtoleipä.

VÄLTETTÄVÄT ASIAT



Vältetään ulostuslääkkeitä ja ulostetta pehmentäviä aineita.



Vältetään kofeiinia, alkoholia, maitotuotteita, rasvaa, kuitua, appelsiinimehua, luumumehua ja mausteisia ruokia.

LISÄTIETOA

Tämän oppaan lisäksi on saatavilla potilaille suunnattua perehdytysmateriaalia.

Perehdytysmateriaaliin kuuluu pakkausseloste, potilaan hoito-opas ja hoitopäiväkirja. Ne on annettava potilaalle NERLYNX-hoidon aloittamisen yhteydessä. Niiden avulla pyritään lisäämään potilaiden tietoisuutta haittavaikutusten ja erityisesti ripulin riskistä ja kannustamaan potilaita ottamaan yhteyttä terveydenhuollon ammattilaiseen, jos kyseisiä haittavaikutuksia ilmenee.

Potilaita kehoitetaan täyttämään hoitopäiväkirjaa päivittäin. Hoitopäiväkirja on tarkoitettu helpottamaan ripulin hoitoa, ja potilaita on kehoitettava ottamaan se mukaan kaikille käynneille terveydenhuollon ammattilaisen vastaanotolla.

EPÄILLYISTÄ HAITTAVAIKUTUKSISTA ILMOITTAMINEN

Tähän lääkkeeseen kohdistuu lisäseuranta. Tällä tavalla voidaan havaita nopeasti turvallisuutta koskevaa uutta tietoa. Terveydenhuollon ammattilaisia pyydetään ilmoittamaan epäillyistä lääkkeen haittavaikutuksista:

www-sivusto: www.fimea.fi

Lääkealan turvallisuus- ja kehittämiskeskus Fimea

Lääkkeiden haittavaikutusrekisteri

PL 55

00034 FIMEA

ja/tai Pierre Fabre Laboratories-yhtiön lääketurvaosastolle
vigilancenorden@pierre-fabre.com.

Viitteet:

1. NERLYNX-valmisteyhteenveto, toukokuu 2019
2. NERLYNX-valmisteen riskienhallintasuunnitelma, heinäkuu 2018
3. Mortimer J ym. 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 ym. 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 ym. 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. Loperamidi 2 mg kovat kapselit (PL 29831/0381) – valmisteyhteenveto – tulostettava – (eMC). Päivitetty 22.6.2017 (viitattu elokuussa 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