

nerlynx[®]

(neratinib)

**GUÍA PARA PROFESIONALES SANITARIOS
TRATAMIENTO DE LA DIARREA
ASOCIADA AL TRATAMIENTO
CON NERLYNX**

Información sobre prevención de riesgos autorizada por la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS). Septiembre 2023

Disponible en la página web de la AEMPS: www.aemps.gob.es

OBJETIVOS DE ESTA GUÍA²

Esta Guía ha sido diseñada para proporcionar a los profesionales sanitarios información sobre:

- La reacción adversa más frecuentemente asociada al tratamiento con neratinib, la diarrea.
- Los pacientes con mayor riesgo de padecer dicha reacción adversa.
- Modos de prevenir y tratar esta diarrea.
- La notificación de sospechas de reacciones adversas asociadas a este tratamiento.

Consulte esta Guía junto con la Ficha Técnica del medicamento. Disponible en el Centro de Información online de Medicamentos de la AEMPS: <https://cima.aemps.es>

Junto con esta Guía encontrará un material informativo destinado al paciente, que es necesario que le entregue en consulta: una Guía para el paciente/cuidador y un Diario del paciente en tratamiento, además del prospecto.

SOBRE NERLYNX (neratinib)¹

Indicación terapéutica

Nerlynx está indicado en adultos para el tratamiento adyuvante extendido de cáncer de mama en estadio inicial con receptor hormonal positivo y sobreexpresión/amplificación de HER2, que hayan finalizado el tratamiento adyuvante a base de trastuzumab hace menos de un año.

Dosis recomendada

La dosis recomendada de Nerlynx es de 240 mg al día, administrado por vía oral en una dosis única de seis comprimidos de 40 mg de forma ininterrumpida durante un año.

Modo de administración



Nerlynx debe tomarse con alimentos, preferentemente por la mañana cada día, de forma continua durante 1 año.



Los comprimidos no deben masticarse, triturarse, disolverse ni partirse antes de tragarlos.



Debe evitarse el pomelo en cualquier forma.



Informe a los pacientes de que si olvidan o vomitan una dosis de Nerlynx, la dosis omitida no debe reemplazarse y deberán continuar con la siguiente dosis diaria programada.

Recuerde prescribir a su paciente siempre la medicación antidiarreica al inicio del tratamiento con Nerlynx como profilaxis primaria.

INFORMACIÓN SOBRE EL RIESGO DE DIARREA ASOCIADO AL TRATAMIENTO CON NERATINIB¹

De los 1660 pacientes tratados con neratinib en monoterapia en varios estudios (incluido el ensayo ExteNET)¹, sin profilaxis con loperamida:

- El 94,6 % experimentó al menos un episodio de diarrea.
- El 37,5 % notificó diarrea de grado 3 y el 0,2 % notificó diarrea de grado 4.
- El 14,4 % suspendió permanentemente el tratamiento con neratinib y se produjeron reducciones de la dosis en el 24,7 %.
- El 1,9 % han sido hospitalizados.

Crterios terminológicos comunes para la clasificación de acontecimientos adversos del National Cancer Institute, CTCAE del NCI, sobre el grado de diarrea:

Grado 1

Aumento leve, de menos de 4 deposiciones al día con respecto a la media diaria de deposiciones normales de cada paciente.

Grado 2

Aumento moderado, de entre 4 a 6 deposiciones al día con respecto a la media diaria de deposiciones normales de cada paciente.

Grado 3

Aumento intenso, de ≥ 7 deposiciones al día con respecto a la media diaria de deposiciones de cada paciente.

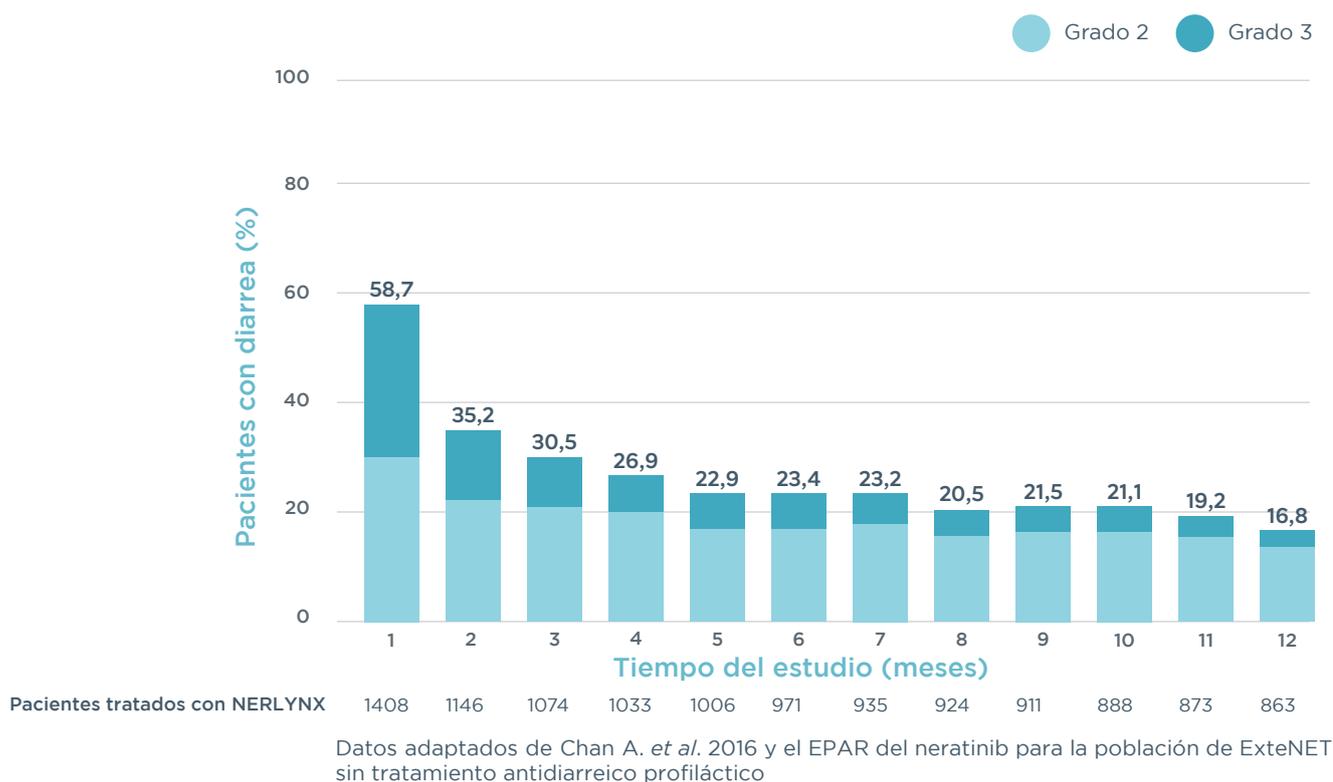
Puede provocar: incontinencia, limitación de las actividades de la vida diaria o del cuidado personal. Se recomienda la hospitalización.

Grado 4

Si el aumento de las deposiciones es mayor que las anteriormente mencionadas, puede tener consecuencias potencialmente mortales. El paciente precisaría atención médica urgente.

- En el 83,6% de los pacientes, la diarrea se produjo por primera vez, de media, al segundo día de la primera semana de tratamiento con neratinib.
- La duración media de un único episodio de diarrea, independientemente de su grado, fue de 2 días.
- Cada paciente tuvo una media de 8 episodios de diarrea durante su tratamiento con neratinib.
- Los casos de diarrea pueden ser graves y estar asociados a la deshidratación del paciente.

Resultados del ensayo ExteNET: evolución de la incidencia y la intensidad de la diarrea (grados 2 y 3)^{4,5}



Población en riesgo^{1,2,6:}

Los pacientes en mayor riesgo de presentar este evento adverso son aquellos con cualquier patología de base que provoque diarrea crónica o intermitente, como enfermedad inflamatoria intestinal crónica significativa o trastorno gastrointestinal agudo reciente con diarrea como síntoma principal (p. ej., enfermedad de Crohn, colitis ulcerosa, malabsorción o diarrea de Grado ≥ 2 de cualquier etiología antes del tratamiento)^{1,2}.

Otros factores de riesgo agravantes de este evento incluyen medicación concomitante y otras situaciones predisponentes, como la edad avanzada o la insuficiencia renal^{1,2}.

En el ensayo ExteNET, la raza fue el único factor inicial asociado significativamente a la aparición de diarrea de mayor grado. Los pacientes asiáticos tenían una probabilidad significativamente mayor de sufrir diarrea de mayor grado que los pacientes de raza blanca, y los pacientes de otras razas presentaron una probabilidad significativamente menor de sufrir diarrea de mayor grado que los pacientes de raza blanca⁶.

TRATAMIENTO DE LA DIARREA ASOCIADA A NERATINIB

En este apartado se le explicarán diversas maneras para prevenir y tratar la diarrea asociada al tratamiento con neratinib, junto con ciertas pautas alimenticias que deberá recomendar a estos pacientes.

1. Profilaxis antidiarreica:

Se ha demostrado que la profilaxis con fármacos antidiarreicos reduce la incidencia y la intensidad de la diarrea en los pacientes tratados con neratinib.

Por lo tanto, se recomienda que los pacientes inicien el tratamiento profiláctico con un antidiarreico con la primera dosis de neratinib, que durará como mínimo los primeros 1-2 meses de tratamiento. Pasado este tiempo, se podrá seguir administrando cuando se considere necesario y siempre que el paciente lo requiera.

Si se produce diarrea a pesar de esta profilaxis antidiarreica, puede ser necesario un ajuste del tratamiento antidiarreico o una interrupción o reducción de la dosis de neratinib (véanse las tablas 1 y 2).

2. Modificaciones de la dosis de neratinib en caso de diarrea:

En la tabla siguiente se muestran las pautas para el ajuste de dosis de neratinib en caso de diarrea.

Tabla 1: Modificaciones de la dosis de neratinib¹

Nivel posológico	Dosis de neratinib
Dosis inicial recomendada	240 mg al día (6 comprimidos de 40 mg)
Primera reducción de la dosis	200 mg al día (5 comprimidos de 40 mg)
Segunda reducción de la dosis	160 mg al día (4 comprimidos de 40 mg)
Tercera reducción de la dosis	120 mg al día (3 comprimidos de 40 mg)

Otras toxicidades pueden requerir la interrupción temporal del tratamiento o la reducción de la dosis (véase la ficha técnica de este medicamento).

3. Cambios en la dieta:

Se debe recomendar a los pacientes que adapten su dieta para intentar disminuir los posibles episodios de diarrea^{8,9}.

RECOMENDACIONES:



Comer poco y varias veces al día



Beber líquidos, especialmente agua

Recomiende a su paciente beber 2 litros diarios, entre 8 y 12 vasos de líquidos al día, como agua, caldo, té descafeinado débil o bebidas isotónicas/refrescos sin cafeína



Elegir alimentos fáciles de digerir

Se incluyen aquí los plátanos, el arroz, la compota de manzana y las tostadas

EL PACIENTE DEBERÁ EVITAR:



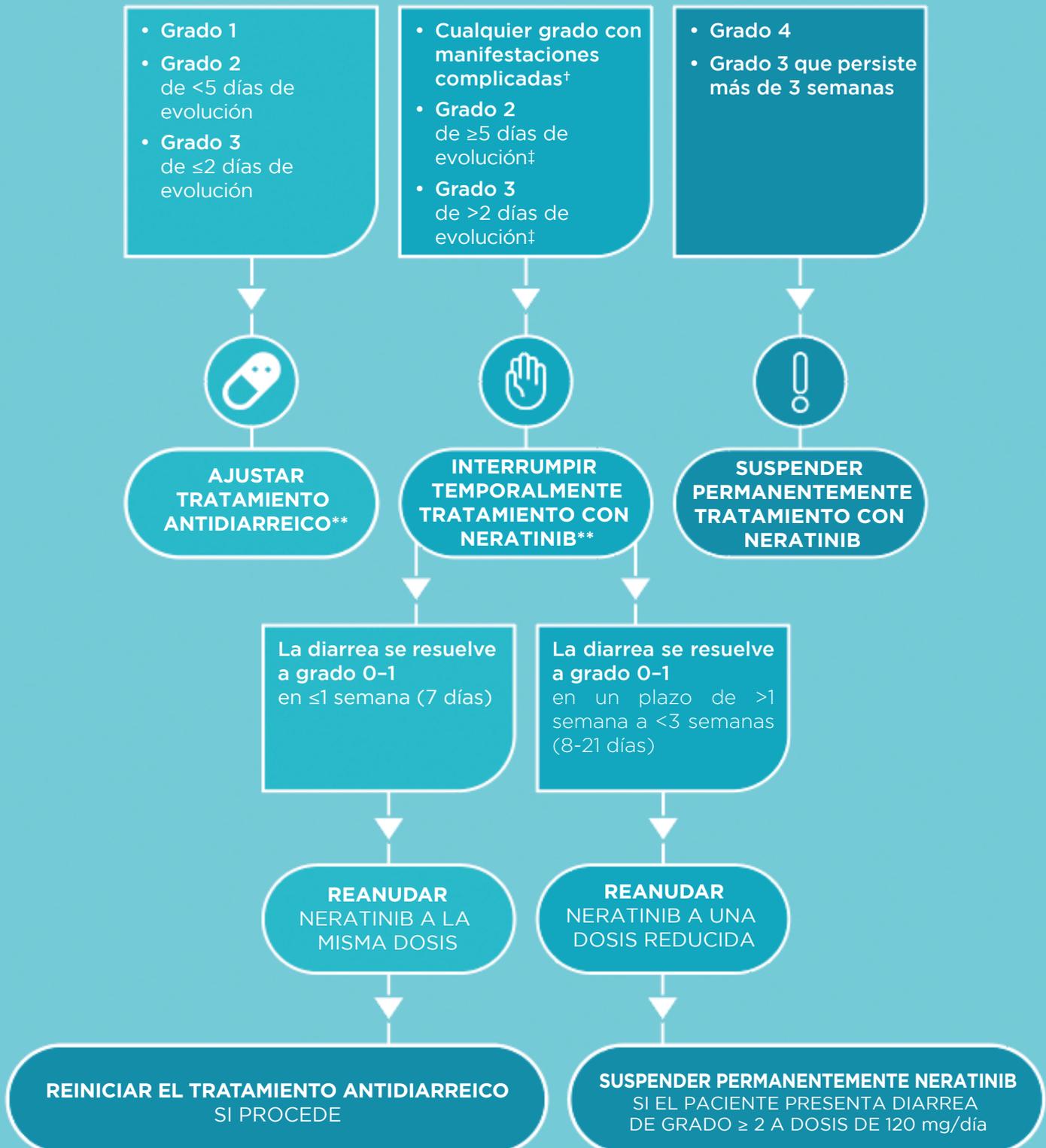
Cualquier tipo de medicamento laxante (incluyendo laxantes emolientes)



La cafeína, las bebidas alcohólicas, los productos lácteos, las grasas, la fibra, el zumo de naranja, el zumo de pomelo, el zumo de ciruelas y los alimentos muy especiados

Tabla 2: Tratamiento general en función de la intensidad de la diarrea¹

El tratamiento general de la diarrea dependerá del grado de esta medido según los Criterios terminológicos comunes para la clasificación de los acontecimientos adversos (CTCAE) del National Cancer Institute (NCI)^{3,*}.



*Según los CTCAE v5.0.

†Las manifestaciones complicadas son deshidratación, fiebre, hipotensión, insuficiencia renal o neutropenia de grado 3 o 4.

‡A pesar de recibir el tratamiento médico óptimo.

**Introducir lo siguiente: modificaciones de la dieta, mantenimiento de una ingesta de líquidos de 2L al día.

INFORMACIÓN ADICIONAL

Como ya se ha mencionado anteriormente, junto con esta Guía, se le proporciona material informativo de seguridad específico para el paciente, que usted deberá proporcionarle antes de iniciar el tratamiento con neratinib. Está compuesto por:

- Guía para el paciente/cuidador, con el fin de concienciar al paciente sobre el riesgo de diarrea asociada al tratamiento y cómo manejarlo.
- Diario del paciente en tratamiento. Indique a su paciente que debe cumplimentarlo diariamente y llevarlo a consulta.

NOTIFICACIÓN DE SOSPECHAS DE REACCIONES ADVERSAS

Se recuerda la importancia de notificar las sospechas de reacciones adversas a través del Centro Autonómico de Farmacovigilancia correspondiente o del formulario electrónico disponible en <https://www.notificaRAM.es>.

Adicionalmente, también puede notificar dichas reacciones adversas a Pierre Fabre, titular de la autorización de comercialización de NERLYNX, a través del mail de contacto farmacovigilancia@pierre-fabre.com o llamando al teléfono +34 93 483 30 00.

Bibliografía:

1. Ficha técnica del producto de NERLYNX[®] 40 mg comprimidos recubiertos con película.
2. Plan de gestión de riesgos de NERLYNX[®]; julio de 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. Material electrónico complementario.
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. Informe Público de Evaluación de la Agencia Europea de Medicamentos (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 [prospecto]. Los Angeles, CA; Puma Biotechnology, Inc.; junio de 2018.
8. Cancer.Net. Doctor-Approved Patient Information from ASCO on Diarrhea. Disponible en: <https://www.cancer.net/coping-with-cancer/physical-emotional-and-social-effects-cancer/managing-physical-side-effects/diarrhea>.
9. National Cancer Institute. Diarrhea and Cancer Treatment. Disponible en: <https://www.cancer.gov/about-cancer/treatment/side-effects/diarrhea>.