



Les autorités de santé de l'Union Européenne ont assorti la mise sur le marché du médicament NERLYNX® (neratinib) de certaines conditions. Le plan obligatoire de minimisation des risques en Belgique et Luxembourg, dont cette information fait partie, est une mesure prise pour garantir une utilisation sûre et efficace du médicament Nerlynx® (neratinib) (RMA version 03/2021)

NERLYNX® 40mg, comprimés pelliculés (neratinib)

▼ Ce médicament fait l'objet d'une surveillance supplémentaire.

GUIDE A L'INTENTION DES PROFESSIONNELS DE SANTE

Ce matériel ne contient pas toutes les informations. Pour une information complète, lisez attentivement le RCP avant de prescrire Nerlynx®. Le texte complet et actualisé de ce RCP est disponible sur le site www.afmps.be, rubrique « NOTICE et RCP d'un médicament »

**Ce guide fait partie du plan de gestion des risques de NERLYNX®.
En complément de ce guide, un matériel éducatif à l'intention des patients est également disponible.**

NERLYNX® (neratinib) est indiqué dans le traitement adjuvant prolongé des patients adultes présentant un cancer du sein précoce à récepteurs hormonaux positifs caractérisé par une surexpression/amplification de HER2 et ayant terminé le traitement adjuvant à base de trastuzumab depuis moins d'un an.

Introduction et objectifs

- L'objectif de ce guide est de communiquer aux professionnels de santé des informations relatives à la prise en charge de la diarrhée lors de la prescription de NERLYNX® (nélatinib).
- L'objectif est de vous communiquer des informations à propos :
 - de la diarrhée ;
 - des patients à risque ;
 - de la prise en charge de la diarrhée : prévention, ajustements de la dose de NERLYNX®, changements de régime alimentaire ;
 - de la procédure de déclaration des effets indésirables.
- L'objectif est de sensibiliser davantage les patients au risque d'effets indésirables, en particulier au risque de diarrhée, en donnant le matériel éducatif aux patients / soignants.

INFORMATIONS RELATIVES AU RISQUE DE DIARRHÉE

Cette partie fournit des informations relatives au risque de diarrhée, ainsi que des recommandations en matière de prophylaxie anti-diarrhéique, de changements de régime alimentaire et d'ajustements nécessaires de la dose de NERLYNX®.

Parmi les 1 660 patients de l'essai ExteNET traités par NERLYNX® en monothérapie sans administration prophylactique de lopéramide :

- 94,6 % ont connu au moins un épisode de diarrhée ;
- 37,5 % ont déclaré une diarrhée de grade 3 et 0,2 % ont déclaré une diarrhée de grade 4 ;
- 14,4 % ont interrompu le NERLYNX® et 24,7 % ont connu une réduction de la dose ;
- 1,9 % ont été hospitalisés.

Critères CTCAE du NCI : sévérité de la diarrhée

Grade 1

Augmentation < 4 selles par jour par rapport à l'état initial
légère augmentation des volumes de stomie par rapport à l'état initial

Grade 2

Augmentation de 4 à 6 du nombre de selles par jour par rapport à l'état initial
augmentation modérée des volumes de stomie par rapport à l'état initial

Grade 3

Augmentation ≥ 7 selles par jour par rapport à l'état initial
incontinence ; hospitalisation requise ; augmentation sévère des volumes de stomie par rapport à l'état initial ; interférant avec les activités élémentaires de la vie quotidienne (AVQ)

Grade 4

Mise en jeu du pronostic vital
Nécessitant une prise en charge en urgence

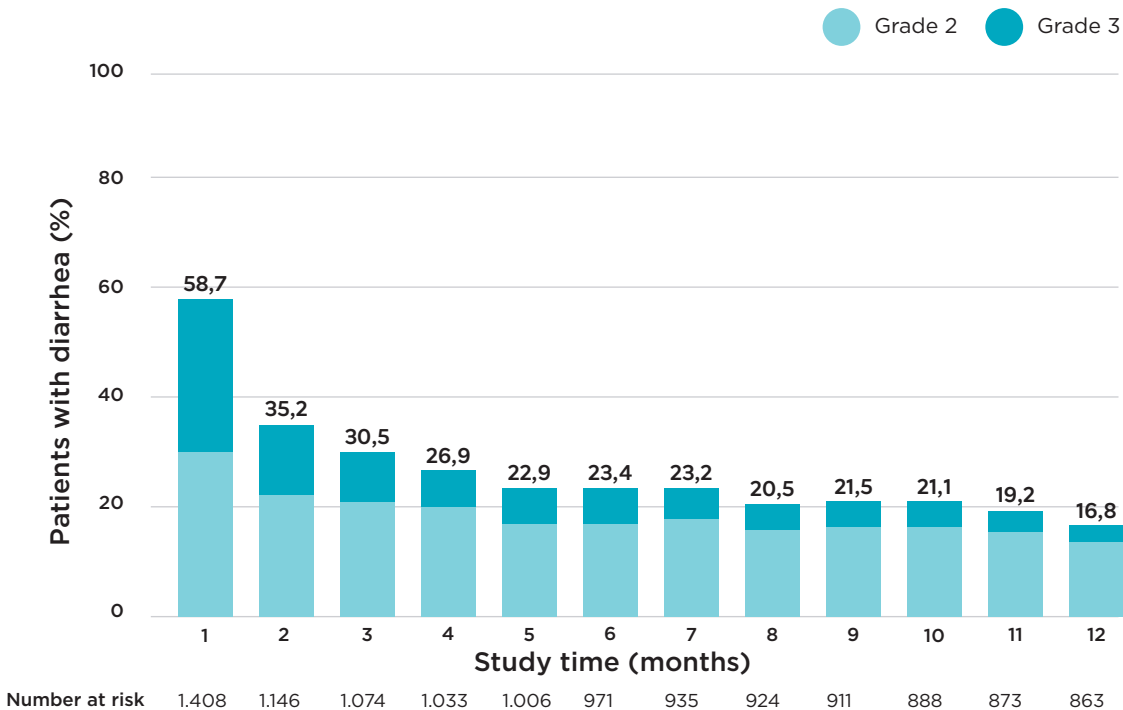
Critères de terminologie commune pour les événements indésirables (CTCAE pour Common Terminology Criteria for Adverse Events en anglais) de l'institut national du cancer américain (NCI pour National Cancer Institute en anglais).

La diarrhée survenait généralement au cours du premier mois, avec 83,6 % des patients ayant rapporté cette toxicité pendant la première semaine (le délai médian de première survenue était de deux jours).

- La durée médiane d'un épisode unique de diarrhée, tous grades confondus, était de deux jours.
- La fréquence médiane de la diarrhée, tous grades confondus, était de huit épisodes par patient, avec une durée cumulée médiane de 59 jours ;
- et la durée cumulée médiane de la diarrhée de grade 3 était de cinq jours.

La diarrhée peut être sévère et associée à une déshydratation.

Évolution de l'incidence et de la sévérité de la diarrhée avec le temps : grades 2 et 3 de l'essai ExteNET



Données adaptées d'après Chan A. et al. 2016 et l'EPAR du nératinib pour la population ExteNET sans traitement anti-diarrhéique prophylactique.

POPULATION À RISQUE :

Les patients à risque sont les patients qui présentent un quelconque facteur de diarrhée chronique ou intermittente, comme une maladie intestinale inflammatoire chronique active ou une affection gastro-intestinale aiguë récente avec de la diarrhée comme symptôme principal (p. ex., maladie de Crohn, colite ulcéraire, malabsorption, ou diarrhée de grade ≥ 2 pour quelque étiologie existant avant le traitement).

Les facteurs de risque aggravants incluent les traitements concomitants et autres prédispositions, notamment l'âge avancé et l'insuffisance rénale.

La seule caractéristique à l'inclusion à être significativement associée à la survenue de diarrhée de hauts grades était l'origine ethnique. Les patients asiatiques étaient plus sujets à la diarrhée de hauts grades que les patients caucasiens. Par ailleurs, les patients d'autres origines ethniques étaient moins sujets à la diarrhée de hauts grades que les patients caucasiens.

GESTION DE LA DIARRHÉE

La gestion du risque de diarrhée sous traitement par NERLYNX® peut être assurée par :

1. un traitement prophylactique anti-diarrhéique (p. ex., le lopéramide) ;
2. des ajustements de dose de NERLYNX® (selon la sévérité de la diarrhée) ;
3. des changements de régime alimentaire en cas de diarrhée.

1. Prophylaxie anti-diarrhéique

La prophylaxie anti-diarrhéique par lopéramide a permis de réduire l'incidence et la sévérité de la diarrhée chez les patients traités par NERLYNX®.

Il doit être demandé aux patients de commencer un traitement prophylactique par un médicament anti-diarrhéique (p. ex., le lopéramide) dès la première dose de NERLYNX®, pour parvenir à une à deux selles par jour.

Cette prophylaxie est recommandée pendant les deux premiers mois de traitement par NERLYNX®, et doit être démarrée dès la première dose¹, selon schéma proposé ci-dessous:

Traitement par NERLYNX®	Dose de lopéramide	Fréquence d'administration
Semaines 1 et 2 (jours 1 à 14)	4 mg	Trois fois par jour
Semaines 3 à 8 (jours 15 à 56)	4 mg	Deux fois par jour
Semaines 9 à 52 (jours 57 à 365)	4 mg	Au besoin (sans dépasser 16 mg par jour)

Tableau 1 : prophylaxie par lopéramide

Le lopéramide doit être interrompu rapidement en cas de constipation, distension abdominale ou développement d'iléus.

En cas de survenue de diarrhée malgré cette prophylaxie anti-diarrhéique, un ajustement du traitement anti-diarrhéique, ou une interruption et/ou réduction de la dose de NERLYNX®, peuvent être nécessaires (voir Tableaux 2 et 3).

2. Ajustements de la dose de NERLYNX® en cas de diarrhée

Les recommandations d'ajustements de la dose de NERLYNX® dans un contexte de diarrhée sont présentées dans le tableau ci-dessous.

Paliers de dose	Dose de NERLYNX®
Dose initiale recommandée	240 mg par jour (6 comprimés de 40 mg)
Première réduction de dose	200 mg par jour (5 comprimés de 40 mg)
Deuxième réduction de dose	160 mg par jour (4 comprimés de 40 mg)
Troisième réduction de dose	120 mg par jour (3 comprimés de 40 mg)

Tableau 2 : Ajustements de la dose de NERLYNX®

D'autres toxicités peuvent nécessiter une interruption et/ou une réduction de la dose de NERLYNX® (se reporter au RCP joint).

La prise en charge globale de la diarrhée se base sur son grade, tel que mesuré par les critères NCI CTCAE (National Cancer Institute - Common Terminology Criteria for Adverse Events).

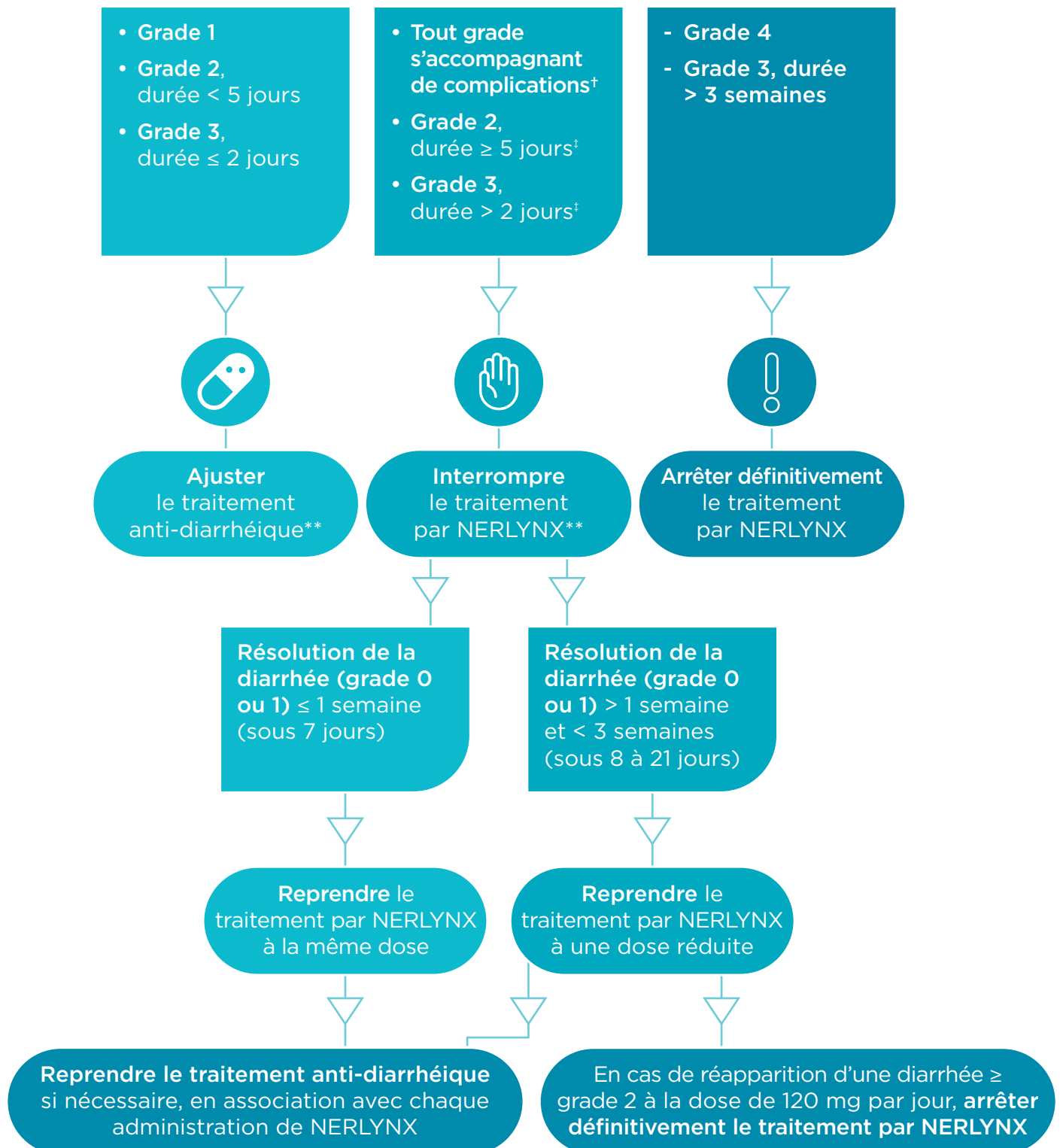


Tableau 3 : prise en charge globale selon la sévérité de la diarrhée

† Parmi les complications, on retrouve notamment : la déshydratation, la fièvre, l'hypotension, l'insuffisance rénale et la neutropénie de grade 3 ou 4.

‡ Malgré l'administration d'un traitement médicamenteux optimal.

** Mettre en place ce qui suit : changements de régime alimentaire ; apport hydrique d'environ 2 litres par jour ; et à la résolution de l'évènement (de grade 1 ou de grade identique au grade observé avant le début du traitement), prendre 4 mg de lopéramide avec chaque administration de NERLYNX.

3. Changements de régime alimentaire en cas de diarrhée

En cas de diarrhée, les patients doivent être informés des recommandations suivantes :

- Faire des repas légers
- Fractionner les repas
- Il est conseillé de boire 8 à 12 verres de liquide par jour, tels que eau, boissons sportives, soupe, thé sans caféine/théine peu infusé, boissons non alcoolisées sans caféine, jus de fruit sans pulpe, et gélatine.
- Choisir des aliments faciles à digérer (régime sans résidus), comme par exemple les bananes, le riz, la compote de pomme et le pain grillé.
- Eviter la consommation de caféine, d'alcool, de produits laitiers, d'aliments gras, de fibres, de jus d'orange, de jus de pruneaux et d'aliments épicés.
- Ne pas prendre de médicaments tels que les laxatifs ou les laxatifs émollients.

Autres informations

En complément de ce guide, un matériel éducatif à l'intention des patients est également disponible.

Il comprend une notice d'information patient, un « Guide de traitement à l'intention du patient/soignant » et le document « journal de traitement du patient », à fournir aux patients lors de la prescription initiale du traitement par NERLYNX®. Ces documents ont pour objectif de sensibiliser davantage les patients au risque d'effets indésirables, en particulier au risque de diarrhée, et d'encourager les patients à consulter un professionnel de santé en cas de survenue de tels effets indésirables.

Il doit être demandé aux patients de remplir leur carnet de suivi chaque jour, et de l'apporter avec eux à chaque consultation d'un professionnel de santé, afin de faciliter la prise en charge de la diarrhée.

NOTIFICATION DES EFFETS INDÉSIRABLES

Belgique :

Les professionnels de la santé sont invités à notifier les effets indésirables liés à l'utilisation de Nerlynx® (neratinib) à la division Vigilance de AFMPS. La notification peut se faire de préférence en ligne via www.notifieruneffetindesirable.be, sinon à l'aide de la « fiche jaune papier » disponible sur demande à l'AFMPS ou imprimable à partir du site internet de l'AFMPS, www.afmps.be.

La fiche jaune papier peut être envoyée par la poste à l'adresse AFMPS – division Vigilance – Avenue Galilée 5/03 - 1210 Bruxelles, par fax au numéro 02/528.40.01, ou par email à l'adresse adr@afmps.be

L'adresse de la boîte postale de l'AFMPS (Boîte postale 97, 1000 Bruxelles Madou) peut également être utilisée.

Luxembourg :

Nous vous rappelons que tout effet indésirable doit être déclaré au Centre Régional de Pharmacovigilance de Nancy, Bâtiment de Biologie Moléculaire et de Biopathologie (BBB)

CHRU de Nancy – Hôpitaux de Brabois

Rue du Morvan, 5411 VANDOEUVRE LES NANCY CEDEX

Tél : (+33) 3 83 65 60 85 / 87

Fax : (+33) 3 83 65 61 33

E-mail : crpv@chru-nancy.fr

ou

Direction de la Santé

Division de la Pharmacie et des Médicaments

20, rue de Bitbourg

L-1273 Luxembourg-Hamm

E-mail : pharmacovigilance@ms.etat.lu

Tél. : (+352) 247-85592

Lien pour le formulaire :

<https://guichet.public.lu/fr/entreprises/sectoriel/sante/medecins/notification-effets-indesirables-medicaments.html>

Pierre Fabre Oncologie
45, Place Abel Gance
92100 Boulogne
France

Delegation of Power :
Pierre Fabre Benelux
Rue Henri-Joseph Genesse 1
1070 Brussel
Belgique
E-mail : infomed.benelux@pierre-fabre.com

RMA Nerlynx HCP FR - 03/2021