

**ALLEGATO I**

**RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO**

▼ Medicinale sottoposto a monitoraggio addizionale. Ciò permetterà la rapida identificazione di nuove informazioni sulla sicurezza. Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta. Vedere paragrafo 4.8 per informazioni sulle modalità di segnalazione delle reazioni avverse.

## **1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE**

Nerlynx 40 mg compresse rivestite con film

## **2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA**

Ogni compressa rivestita con film contiene neratinib maleato, equivalente a 40 mg di neratinib.

Per l'elenco completo degli eccipienti, vedere paragrafo 6.1.

## **3. FORMA FARMACEUTICA**

Compressa rivestita con film.

Compressa di forma ovale, di colore rosso, rivestita con film, con "W104" inciso su un lato. Le dimensioni della compressa sono di 10,5 mm x 4,3 mm con uno spessore di 3,1 mm.

## **4. INFORMAZIONI CLINICHE**

### **4.1 Indicazioni terapeutiche**

Nerlynx è indicato nel trattamento adiuvante esteso di pazienti adulti con carcinoma mammario in fase iniziale positivo al recettore ormonale con iperespressione/amplificazione di HER2 che hanno completato la terapia adiuvante a base di trastuzumab da meno di un anno.

### **4.2 Posologia e modo di somministrazione**

Il trattamento con Nerlynx deve essere avviato e supervisionato da un medico esperto nella somministrazione di medicinali antitumorali.

#### Posologia

La dose raccomandata di Nerlynx è di 240 mg (sei compresse da 40 mg), da assumere per via orale una volta al giorno, ininterrottamente per un anno. Nerlynx deve essere assunto a stomaco pieno, preferibilmente al mattino. I pazienti devono iniziare il trattamento entro 1 anno dal completamento della terapia con trastuzumab.

#### *Modifiche della dose in caso di reazioni avverse*

Si raccomanda di modificare la dose di Nerlynx sulla base della sicurezza e della tollerabilità individuale. Per la gestione di alcune reazioni avverse può rendersi necessario sospendere la somministrazione e/o diminuire la dose come indicato nella Tabella 1, Tabella 2, Tabella 3 e Tabella 4.

Interrompere definitivamente l'assunzione di Nerlynx nei pazienti:

- in cui la tossicità correlata al trattamento non migliora al grado 0-1;
- per i quali le tossicità comportano un ritardo del trattamento > 3 settimane; o
- che non sono in grado di tollerare 120 mg al giorno.

Altre situazioni cliniche possono comportare aggiustamenti della dose come clinicamente indicato (per es. tossicità intollerabili, reazioni avverse persistenti di grado 2, ecc.).

**Tabella 1: Modifiche della dose di Nerlynx in caso di reazioni avverse**

<b>Livello di dose</b>	<b>Dose di Nerlynx</b>
Dose raccomandata iniziale	240 mg al giorno
Prima riduzione della dose	200 mg al giorno
Seconda riduzione della dose	160 mg al giorno
Terza riduzione della dose	120 mg al giorno

**Tabella 2: Modifiche e gestione della dose di Nerlynx - tossicità generali\***

<b>Gravità della tossicità<sup>†</sup></b>	<b>Azione</b>
Grado 3	Sospendere il trattamento con Nerlynx fino al miglioramento a un grado 0-1 o al basale entro 3 settimane dalla sospensione della terapia. In seguito riprendere il trattamento con Nerlynx alla dose immediatamente più bassa. Nel caso in cui la tossicità di grado 3 non migliori entro 3 settimane, interrompere definitivamente l'assunzione di Nerlynx.
Grado 4	Interrompere definitivamente l'assunzione di Nerlynx.

\* Consultare la Tabella 3 e la Tabella 4 per la gestione della diarrea e dell'epatotossicità

<sup>†</sup> Come da CTCAE versione 4.0

#### *Modifiche della dose in caso di diarrea*

La gestione della diarrea richiede l'uso corretto di un medicinale antidiarroico, un cambiamento delle abitudini alimentari e appropriate modifiche della dose di Nerlynx. Nella tabella 3 sono riportate le linee guida per l'aggiustamento delle dosi di Nerlynx in caso di diarrea.

**Tabella 3: Modifiche della dose in caso di diarrea**

Gravità della diarrea*	Azione
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Diarrea di grado 1 [aumento &lt; 4 evacuazioni al giorno rispetto al basale]</li> <li>• Diarrea di grado 2 [aumento di 4-6 evacuazioni al giorno rispetto al basale] di durata &lt; 5 giorni</li> <li>• Diarrea di grado 3 [aumento ≥ 7 evacuazioni al giorno rispetto al basale; incontinenza; indicato ricovero ospedaliero; limitazione delle attività di cura personale nella vita quotidiana] di durata ≤ 2 giorni</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Adeguare il trattamento antidiarroico.</li> <li>• Modifiche delle abitudini alimentari.</li> <li>• Per evitare la disidratazione, l'apporto di liquidi deve essere mantenuto a ~2 L.</li> <li>• Dopo il miglioramento a un grado 0-1 o al basale, valutare la possibilità di riavviare la profilassi antidiarroica, se del caso a ogni somministrazione successiva di Nerlynx (vedere il paragrafo 4.4).</li> </ul>
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Qualsiasi grado con complicazioni†</li> <li>• Diarrea di grado 2 di durata pari o superiore a 5 giorni‡</li> <li>• Diarrea di grado 3 di durata compresa tra 2 giorni e 3 settimane‡</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Sospendere il trattamento con Nerlynx.</li> <li>• Modifiche delle abitudini alimentari.</li> <li>• Per evitare la disidratazione, l'apporto di liquidi deve essere mantenuto a ~2 L.</li> <li>• Se la diarrea migliora, con un ritorno al grado 0-1 in una settimana o meno, riprendere il trattamento con Nerlynx alla stessa dose.</li> <li>• Se la diarrea migliora al grado 0-1 in più di una settimana, riprendere il trattamento con Nerlynx a dose ridotta (vedere Tabella 1).</li> <li>• Dopo miglioramento a un grado 0-1 o al basale, valutare la possibilità di riavviare la profilassi antidiarroica, se del caso a ogni somministrazione successiva di Nerlynx (vedere il paragrafo 4.4).</li> <li>• Se la diarrea di grado 3 persiste per più di 3 settimane, interrompere definitivamente l'assunzione di Nerlynx.</li> </ul>
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Diarrea di grado 4 [conseguenze rischiose per la vita; indicato intervento urgente]</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Interrompere definitivamente il trattamento con Nerlynx.</li> </ul>
<ul style="list-style-type: none"> <li>• La diarrea si ripresenta al grado 2 o a un grado superiore a 120 mg al giorno</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Interrompere definitivamente il trattamento con Nerlynx.</li> </ul>

\* Come da CTCAE versione 4.0

† Le complicazioni includono disidratazione, febbre, ipotensione, insufficienza renale o neutropenia di grado 3 o 4

‡ Nonostante il trattamento con una terapia medica ottimale

#### *Modifiche della dose in caso di epatotossicità*

Nella tabella 4 sono riportate le linee guida per l'aggiustamento delle dosi di Nerlynx in caso di tossicità epatica (vedere paragrafo 4.4).

**Tabella 4: Modifiche della dose in caso di epatotossicità**

Gravità dell'epatotossicità*	Azione
<ul style="list-style-type: none"> <li>ALT di grado 3 (&gt; 5-20 x ULN) OPPURE</li> <li>Bilirubina di grado 3 (&gt; 3-10 x ULN)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Sospendere il trattamento con Nerlynx fino al miglioramento a grado 0-1</li> <li>Valutare cause alternative</li> <li>Riprendere il trattamento con Nerlynx alla dose immediatamente più bassa se il miglioramento a grado 0-1 avviene entro 3 settimane. Se l'ALT o la bilirubina di grado 3 si ripresentano nonostante una riduzione della dose, interrompere definitivamente il trattamento con Nerlynx.</li> <li>Se l'epatotossicità di grado 3 persiste per più di 3 settimane, interrompere definitivamente l'assunzione di Nerlynx.</li> </ul>
<ul style="list-style-type: none"> <li>ALT di grado 4 (&gt; 20 x ULN) OPPURE</li> <li>Bilirubina di grado 4 (&gt; 10 x ULN)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Interrompere definitivamente l'assunzione di Nerlynx</li> <li>Valutare cause alternative</li> </ul>

ULN = limite superiore della norma; ALT = alanina aminotransferasi

\* Come da CTCAE versione 4.0

#### *Dimenticanza delle dosi*

Le dosi non assunte non devono essere sostituite e il trattamento deve riprendere con la dose giornaliera successiva programmata (vedere paragrafo 4.9).

#### *Pompelmo e melograno*

La somministrazione concomitante di neratinib con pompelmo o melograno/succo di pompelmo o succo di melograno non è raccomandata (vedere par. 4.4 e 4.5)

#### *Uso di inibitori di CYP3A4/Pgp*

Qualora non sia possibile evitare l'uso di inibitori, diminuire la dose di Nerlynx:

- a 40 mg (una compressa da 40 mg) assunta una volta al giorno insieme a un potente inibitore di CYP3A4/Pgp.
- a 40 mg (una compressa da 40 mg) assunta una volta al giorno insieme a un moderato inibitore di CYP3A4/Pgp. Se ben tollerato, aumentare a 80 mg per almeno una settimana, poi aumentare a 120 mg per almeno una settimana e fino ad una dose massima di 160 mg al giorno. I pazienti devono essere monitorati attentamente, soprattutto per gli effetti gastrointestinali, inclusi diarrea e epatotossicità.

In seguito all'interruzione di un inibitore di CYP3A4/Pgp potente o moderato, riprendere la somministrazione della dose precedente di Nerlynx 240 mg (vedere paragrafo 4.4, 4.5 e 5.2).

#### *Antagonisti del recettore H<sub>2</sub> e antiacidi*

Se si utilizzano antagonisti del recettore H<sub>2</sub>, Nerlynx deve essere assunto almeno 2 ore prima o 10 ore dopo l'assunzione dell'antagonista del recettore H<sub>2</sub>. L'assunzione di Nerlynx e di antiacidi deve essere a distanza di almeno 3 ore (vedere paragrafi 4.4, 4.5 e 5.2).

#### Popolazioni speciali

##### *Pazienti con compromissione renale*

Per pazienti con compromissione renale da lieve a moderata non è necessario alcun aggiustamento della dose. Nerlynx non è stato studiato in pazienti con compromissione renale severa, compresi i pazienti in dialisi. È sconsigliato il trattamento di pazienti con compromissione renale severa o in dialisi (vedere paragrafo 5.2).

#### *Pazienti con compromissione epatica*

Per pazienti con compromissione epatica di classe Child-Pugh A o B (da lieve a moderata) non è necessario alcun aggiustamento della dose (vedere paragrafo 5.2).

#### *Anziani*

Non è necessario alcun aggiustamento della dose. Non esistono dati per pazienti di età  $\geq 85$  anni.

#### *Popolazione pediatrica*

Non esiste alcun uso specifico di Nerlynx nella popolazione pediatrica per l'indicazione carcinoma mammario.

#### Modo di somministrazione

Nerlynx è per uso orale. Le compresse devono essere ingerite intere preferibilmente con acqua, non devono essere schiacciate o sciolte e devono essere assunte a stomaco pieno, preferibilmente al mattino (vedere paragrafo 5.2).

### **4.3 Controindicazioni**

Ipersensibilità al principio attivo o ad uno qualsiasi degli eccipienti elencati al paragrafo 6.1.

Co-somministrazione con i seguenti medicinali potenti induttori dell'isoforma CYP3A4/P-gp del citocromo P450, come (vedere paragrafi 4.5 e 5.2):

- carbamazepina, fenitoina (antiepilettici);
- erba di San Giovanni (*Hypericum perforatum*) (medicinale a base di erbe);
- rifampicina (anti-micobatterico).

Compromissione epatica severa (classe Child-Pugh C) (vedere paragrafo 5.2).

### **4.4 Avvertenze speciali e precauzioni d'impiego**

#### Diarrea

È stata segnalata diarrea durante il trattamento con Nerlynx (vedere paragrafo 4.2 e paragrafo 4.8). La diarrea può essere severa e associata a disidratazione.

La diarrea si manifesta generalmente all'inizio della terapia, durante la prima o la seconda settimana di trattamento con Nerlynx e può essere ricorrente.

I pazienti devono essere istruiti a iniziare un trattamento di profilassi con un medicinale antidiarroico alla prima dose di Nerlynx e proseguire con una somministrazione regolare del medicinale antidiarroico durante un periodo di 1-2 mesi dall'inizio del trattamento con Nerlynx, fino a raggiungere 1-2 evacuazioni al giorno.

#### Anziani

I pazienti anziani (età  $\geq 65$  anni) sono esposti a un rischio più elevato di insufficienza renale e disidratazione che può essere una complicanza della diarrea e devono essere attentamente monitorati.

#### Pazienti con un significativo disturbo gastrointestinale cronico

I pazienti con un significativo disturbo gastrointestinale cronico, il cui sintomo principale è la diarrea, non sono stati inclusi nello studio *pivotal* e devono essere attentamente monitorati.

#### Compromissione renale

I pazienti con compromissione renale sono esposti a un rischio più elevato di complicanze dovute a disidratazione qualora manifestino diarrea e devono essere attentamente monitorati (vedere paragrafo 4.2 e 5.2).

### Funzionalità epatica

È stata segnalata epatotossicità nei pazienti trattati con Nerlynx. Durante il trattamento i test di funzionalità epatica, tra cui l'alanina aminotransferasi (ALT), l'aspartato aminotransferasi (AST) e la bilirubina totale, devono essere monitorati alla settimana 1, poi mensilmente per i primi 3 mesi e successivamente ogni 6 settimane durante il trattamento o come clinicamente indicato (vedere paragrafo 4.2).

I pazienti che manifestano diarrea di grado  $\geq 3$ , per i quali è necessario un trattamento a base di liquidi per via endovenosa, o che manifestano qualsiasi segno o sintomo di epatotossicità, come peggioramento della stanchezza, nausea, vomito, ittero, dolore o dolorabilità al quadrante addominale superiore destro, febbre, eruzione cutanea o eosinofilia, devono essere esaminati per individuare eventuali variazioni nei test di funzionalità epatica. Inoltre, durante la valutazione dell'epatotossicità devono essere controllati la bilirubina frazionata e il tempo di protrombina.

### Funzionalità del ventricolo sinistro

Disfunzione del ventricolo sinistro è stata associata all'inibizione di HER2. Nerlynx non è stato studiato in pazienti che presentano una frazione di eiezione del ventricolo sinistro (LVEF) al di sotto del limite inferiore normale o con anamnesi cardiaca significativa. Nei pazienti con fattori di rischio cardiaco noti, effettuare un monitoraggio cardiaco, compresa la valutazione della LVEF, come clinicamente indicato.

### Inibitori della pompa protonica, antagonisti del recettore H<sub>2</sub> e antiacidi

I trattamenti che aumentano il pH gastrointestinale possono ridurre l'assorbimento di neratinib, riducendone l'esposizione sistemica. La co-somministrazione con gli inibitori della pompa protonica (PPI) non è raccomandata (vedere par. 4.5 e 5.2).

In caso di assunzione di antagonisti del recettore H<sub>2</sub> o antiacidi, le modalità di somministrazione devono essere adattate (vedere paragrafo 4.2, 4.5 e 5.2).

### Gravidanza

Neratinib può causare danni al feto se somministrato a donne in gravidanza (vedere paragrafo 4.6).

### Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo

Nerlynx è associato a patologie della cute e del tessuto sottocutaneo. I pazienti con patologie sintomatiche della cute e del tessuto sottocutaneo devono essere attentamente monitorati (vedere paragrafo 4.8).

### Trattamento concomitante con inibitori di CYP3A4 e di P-gp

Il trattamento concomitante con inibitori potenti o moderati di CYP3A4 e di P-gp non è raccomandato a causa del rischio di una maggiore esposizione a neratinib. Se l'assunzione dell'inibitore non può essere evitata, la dose di Nerlynx deve essere modificata (vedere paragrafo 4.2, 4.5 e 5.2).

Durante il trattamento con Nerlynx è necessario evitare l'assunzione di succo di pompelmo o di melograno (vedere paragrafi 4.2 e 4.5).

### Trattamento concomitante con induttori moderati di CYP3A4 e di P-gp

Il trattamento concomitante con induttori moderati di CYP3A4 e di P-gp non è raccomandato perché può portare ad una perdita di efficacia di neratinib (vedere paragrafi 4.5 e 5.2)

### Trattamento concomitante con substrati di P-gp

I pazienti trattati in concomitanza con agenti con stretta finestra terapeutica il cui assorbimento coinvolge i trasportatori P-gp nel tratto gastrointestinale, devono essere monitorati con attenzione (vedere paragrafi 4.5 e 5.2).

## 4.5 Interazione con altri medicinali ed altre forme d'interazione

### Effetti di altre sostanze su neratinib

Neratinib è metabolizzato principalmente da CYP3A4 ed è un substrato di P-gp.

#### *Induttori di CYP3A4/P-gp*

Uno studio clinico ha dimostrato che l'uso concomitante di induttori potenti di CYP3A4/P-gp riduce significativamente l'esposizione a neratinib, pertanto l'uso concomitante di neratinib e di induttori potenti di CYP3A4/P-gp è controindicato (per es. potenti induttori come fenitoina, carbamazepina, rifampicina, o preparati vegetali contenenti l'erba di San Giovanni/*Hypericum perforatum*). L'uso concomitante di neratinib con induttori moderati di CYP3A4/P-gp non è raccomandato perché può anche portare a perdita dell'efficacia del medicinale (per es. induttori moderati come bosentan, efavirenz, etravirina, fenobarbital, primidone, desametasone) (vedere paragrafi 4.3 e 5.2).

#### *Inibitori di CYP3A4/P-gp*

Uno studio clinico e previsioni basate su modelli hanno dimostrato che l'uso concomitante di inibitori potenti o moderati di CYP3A4/P-gp aumenta significativamente l'esposizione sistemica a neratinib, pertanto l'uso concomitante di neratinib e di potenti o moderati inibitori di CYP3A4/P-gp non è raccomandato (per es. potenti inibitori come atazanavir, indinavir, nefazodone, nelfinavir, ritonavir, saquinavir, lopinavir, ketoconazolo, itraconazolo, claritromicina, troleandomicina, voriconazolo, e cobicistat; inibitori moderati come ciprofloxacina, ciclosporina, diltiazem, fluconazolo, eritromicina, fluvoxamina e verapamil). Se non è possibile evitare l'uso di un inibitore, occorre applicare un aggiustamento della dose di Nerlynx (vedere paragrafi 4.2, 4.4 e 5.2).

Il pompelmo e il melograno o il succo di pompelmo/di melograno possono aumentare le concentrazioni plasmatiche di neratinib e devono essere evitati (vedere paragrafi 4.2 e 4.4).

#### *Inibitori della pompa protonica, antagonisti del recettore H<sub>2</sub> e antiacidi*

La solubilità di neratinib *in vitro* è pH-dipendente. Un trattamento concomitante con sostanze che aumentano il pH gastrico può diminuire l'assorbimento di neratinib, quindi diminuire l'esposizione sistemica. Non è raccomandata la co-somministrazione con gli inibitori della pompa protonica (PPI) (per es. omeprazolo o lasoprazolo) (vedere paragrafi 4.4. e 5.2).

Nerlynx deve essere assunto almeno 2 ore prima o 10 ore dopo l'assunzione di antagonisti del recettore H<sub>2</sub> (vedere paragrafi 4.2, 4.4 e 5.2).

Assumere Nerlynx a distanza di 3 ore da antiacidi.

#### *Antidiarroico loperamide*

Uno studio clinico ha dimostrato che non ci sono differenze clinicamente significative nell'esposizione dei pazienti a neratinib con o senza assunzione concomitante di loperamide (vedere paragrafo 5.2).

### Effetti di neratinib su altre sostanze

#### *Contraccettivi ormonali*

Attualmente non è noto se Nerlynx riduca l'efficacia dei contraccettivi ormonali ad azione sistemica. Pertanto, le donne che fanno uso di contraccettivi ormonali ad azione sistemica devono utilizzare anche un metodo di barriera (vedere paragrafo 4.6).

#### *Trasportatori di efflusso della glicoproteina-P*

Studi *in vitro* hanno dimostrato che neratinib è un inibitore dei trasportatori di efflusso della glicoproteina-P (P-gp). Questo è stato confermato da uno studio clinico in cui è stata utilizzata digossina come substrato sonda di prova, che ha portato ad un aumento del 54 e 32% nella C<sub>max</sub> e AUC, rispettivamente. Questo potrebbe essere clinicamente rilevante per i pazienti che sono trattati in



concomitanza con agenti terapeutici con una finestra terapeutica stretta il cui assorbimento coinvolge i trasportatori di P-gp nel tratto gastrointestinale (per es. digossina, colchicina, dabigatran, fenitoina, statine, ciclosporina, everolimus, sirolimus, tacrolimus). Questi pazienti devono essere attentamente monitorati (vedere paragrafi 4.4. e 5.2).

#### *Trasportatori di efflusso di proteina di resistenza del carcinoma mammario*

Neratinib può inibire la proteina di resistenza del carcinoma mammario (BCRP) a livello intestinale come suggerito da studi *in vitro*. Non è stato condotto uno studio clinico con i substrati della BCRP. Poiché la co-somministrazione di neratinib con substrati della BCRP può portare a un aumento della loro esposizione a questi, i pazienti trattati con i substrati della BCRP (per es. rosuvastatina, sulfasalazina e irinotecan) devono essere attentamente monitorati (vedere paragrafo 5.2).

## **4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento**

### Donne in età fertile/contraccezione nelle donne e negli uomini

Sulla base dei risultati riscontrati negli animali, neratinib può causare danni al feto se somministrato a donne in gravidanza. Le donne devono evitare di iniziare una gravidanza durante l'assunzione di Nerlynx e fino a 1 mese dopo la fine del trattamento. Pertanto, le donne in età fertile devono utilizzare misure contraccettive altamente efficaci durante l'assunzione di Nerlynx e fino a 1 mese dopo l'interruzione del trattamento.

Attualmente non è noto se neratinib possa ridurre l'efficacia dei contraccettivi ormonali ad azione sistemica; di conseguenza le donne che ne fanno uso devono utilizzare anche un metodo di barriera.

Gli uomini devono utilizzare un metodo contraccettivo di barriera durante il trattamento e per 3 mesi dopo la sua interruzione.

### Gravidanza

Non vi sono dati relativi all'uso di Nerlynx nelle donne in gravidanza. Studi condotti su animali hanno evidenziato mortalità embrio-fetale e anomalie morfologiche fetali (vedere paragrafo 5.3). Non è noto il potenziale rischio per l'uomo. Nerlynx non deve essere usato durante la gravidanza a meno che le condizioni cliniche della donna rendano necessario il trattamento con neratinib.

Se neratinib è utilizzato in gravidanza o se si inizia una gravidanza durante l'assunzione di Nerlynx, la paziente deve essere informata riguardo al potenziale pericolo per il feto.

### Allattamento

Non è noto se neratinib sia escreto nel latte materno. Non può essere escluso un rischio per il bambino allattato al seno. Si deve decidere se interrompere l'allattamento o interrompere la terapia con Nerlynx, tenendo in considerazione l'importanza di Nerlynx per la donna e il beneficio dell'allattamento per il bambino.

### Fertilità

Non sono stati condotti studi sulla fertilità femminile o maschile. Non sono state rilevate variazioni significative dei parametri di fertilità nei ratti maschi e femmine con una somministrazione fino a 12 mg/kg/giorno (vedere paragrafo 5.3).

## **4.7 Effetti sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari**

Nerlynx altera lievemente o moderatamente la capacità di guidare veicoli e di usare macchinari. Stanchezza, capogiro, disidratazione e sincope sono stati segnalati come reazioni avverse di neratinib. È necessario esaminare lo stato clinico del paziente quando si valuta la sua capacità di eseguire attività che richiedono capacità di giudizio, motorie o cognitive.

## 4.8 Effetti indesiderati

### Riassunto del profilo di sicurezza

Le reazioni avverse più comuni di qualsiasi grado sono state diarrea (93,6%), nausea (42,5%), stanchezza (27,3%), vomito (26,8%), dolore addominale (22,7%), eruzione cutanea (15,4%), appetito ridotto (13,7%), dolore addominale superiore (13,2%), stomatite (11,2%) e spasmi muscolari (10,0%).

Le reazioni avverse più comuni di grado 3-4 sono state diarrea (grado 3: 36,9% e grado 4: 0,2%) e vomito (grado 3: 3,4% e grado 4: 0,1%).

Le reazioni avverse segnalate come gravi comprendono diarrea (1,9%), vomito (1,3%), disidratazione (1,1%), nausea (0,5%), alanina aminotransferasi aumentata (0,4%), aspartato aminotransferasi aumentata (0,4%), dolore addominale (0,3%), stanchezza (0,3%) e appetito ridotto (0,2%).

### Tabella delle reazioni avverse

La tabella seguente elenca le reazioni avverse osservate con neratinib sulla base della valutazione dei dati aggregati di 1.710 pazienti.

Le reazioni avverse sono elencate di seguito in base alla classificazione per sistemi e organi secondo MedDRA e alla seguente convenzione sulla frequenza:

Molto comune ( $\geq 1/10$ )

Comune ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ )

Non comune ( $\geq 1/1.000$ ,  $< 1/100$ )

Raro ( $\geq 1/10.000$ ,  $< 1/1.000$ )

Molto raro ( $< 1/10.000$ )

Non nota (la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili)

All'interno di ciascuna classe di frequenza, le reazioni avverse sono riportate in ordine di gravità decrescente.

**Tabella 5: Reazioni avverse dovute a Nerlynx in monoterapia in studi sul carcinoma mammario**

Classificazione per sistemi e organi	Frequenza	Reazione avversa
<b>Infezioni ed infestazioni</b>	Comune	Infezione delle vie urinarie
<b>Patologie del metabolismo e della nutrizione</b>	Molto comune	Appetito ridotto
	Comune	Disidratazione
<b>Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche</b>	Comune	Epistassi
<b>Patologie gastrointestinali</b>	Molto comune	Diarrea, vomito, nausea, dolore addominale, dolore addominale superiore e stomatite <sup>1</sup>
	Comune	Distensione dell'addome, bocca secca e dispepsia
<b>Patologie epatobiliari</b>	Comune	Alanina aminotransferasi aumentata e aspartato aminotransferasi aumentata
	Non comune	Bilirubina ematica aumentata
<b>Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo</b>	Molto comune	Eruzione cutanea <sup>2</sup>
	Comune	Patologia delle unghie <sup>3</sup> , ragadi cutanee e cute secca
<b>Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo</b>	Molto comune	Spasmi muscolari

<b>Classificazione per sistemi e organi</b>	<b>Frequenza</b>	<b>Reazione avversa</b>
<b>Patologie renali e urinarie</b>	Comune	Creatinina ematica aumentata
	Non comune	Insufficienza renale
<b>Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione</b>	Molto comune	Stanchezza
<b>Esami diagnostici</b>	Comune	Peso diminuito

<sup>1</sup> Include stomatite, stomatite aftosa, ulcerazione della bocca, eruzione vescicolare della mucosa orale e infiammazione della mucosa.

<sup>2</sup> Include eruzione cutanea, esantema eritematoso, eruzione cutanea follicolare, eruzione cutanea generalizzata, eruzione cutanea pruriginosa ed esantema pustoloso.

<sup>3</sup> Include patologia delle unghie, paronichia, onicoclasia e alterazione del colore delle unghie.

### Descrizione di reazioni avverse selezionate

#### *Diarrea*

Dei 1.660 pazienti trattati con Nerlynx in monoterapia senza profilassi a base di loperamide, il 94,6% ha manifestato almeno 1 episodio di diarrea. È stata segnalata diarrea di grado 3 nel 37,5% dei pazienti trattati con Nerlynx. Lo 0,2% dei pazienti ha manifestato diarrea classificata di grado 4. La diarrea ha portato al ricovero ospedaliero nell'1,9% dei pazienti trattati con Nerlynx.

La diarrea si è manifestata generalmente nel primo mese: l'83,6% dei pazienti ha riportato tale tossicità nella prima settimana, il 46,9% nella seconda settimana, il 40,2% nella terza settimana e il 43,2 % nella quarta settimana (il tempo mediano alla prima insorgenza è stato di 2 giorni).

La durata mediana di un singolo episodio di diarrea di qualsiasi grado è stata di 2 giorni. La durata mediana cumulativa della diarrea di qualsiasi grado è stata di 59 giorni e la durata mediana cumulativa della diarrea di grado 3 è stata di 5 giorni.

La diarrea è stata anche la reazione avversa più comune che ha portato all'interruzione della terapia: il 14,4% dei pazienti trattati con Nerlynx senza profilassi a base di loperamide ha interrotto il trattamento a causa della diarrea. Le riduzioni di dose hanno riguardato il 24,7% dei pazienti trattati con Nerlynx.

#### *Eruzione cutanea*

Nel gruppo trattato con Nerlynx in monoterapia, il 16,7% dei pazienti ha manifestato eruzione cutanea. L'incidenza dei gradi 1 e 2 è stata rispettivamente del 13,3% e del 2,9%; lo 0,4% dei pazienti trattati con Nerlynx ha manifestato eruzione cutanea di grado 3.

#### *Patologie delle unghie*

Nel gruppo trattato con Nerlynx in monoterapia, il 7,8% dei pazienti ha manifestato patologie delle unghie. L'incidenza dei gradi 1 e 2 è stata rispettivamente del 6,2% e dell'1,4%. Lo 0,2% dei pazienti trattati con Nerlynx ha manifestato patologia delle unghie di grado 3.

Sia l'eruzione cutanea sia le patologie delle unghie hanno portato all'interruzione del trattamento nello 0,6% dei pazienti trattati con Nerlynx.

#### *Epatotossicità*

Nel quadro dello studio *pivotal* di fase III, ExteNET (3004), reazioni avverse di tipo epatico sono state segnalate più frequentemente nel braccio Nerlynx rispetto al braccio placebo (12,4% vs. 6,6%); tali reazioni erano principalmente ascrivibili a un aumento dell'alanina aminotransferasi (ALT) (8,5% vs. 3,2%), a un aumento dell'aspartato aminotransferasi (AST) (7,4% vs. 3,3%) e a un aumento della fosfatasi alcalina ematica (2,1% vs. 1,1%). Nel confronto tra il braccio Nerlynx e il braccio placebo, sono state riportate reazioni avverse di grado 3 nell'1,6% e nello 0,5% dei pazienti e reazioni di grado 4 nello 0,2 % e nello 0,1% dei pazienti rispettivamente. Un aumento dell'ALT di grado 3 è stato riferito nell'1,1 % dei pazienti trattati con Nerlynx, rispetto al 0,2% di quelli trattati con placebo, mentre un aumento dell'ALT di grado 4 è stato rilevato nello 0,2% dei pazienti trattati con Nerlynx e

nello 0,0% dei pazienti trattati con placebo. Un aumento dell'AST di grado 3 è stato segnalato nello 0,5% dei pazienti trattati con Nerlynx, rispetto allo 0,3% di quelli trattati con placebo, mentre un aumento dell'AST di grado 4 è stato indicato nello 0,2% dei pazienti trattati con Nerlynx e nello 0,0% dei pazienti trattati con placebo. Non si sono riscontrate reazioni avverse relative ad aumento della bilirubina ematica di grado 3 o 4.

### Altre popolazioni speciali

#### *Anziani*

Nello studio *pivotal* di fase III, ExteNET (3004), l'età mediana nel braccio Nerlynx era di 52 anni: 1.236 pazienti erano di età < 65 anni e 172 di età ≥ 65 anni, di cui 25 avevano 75 anni o più.

Nella fascia di età ≥ 65 anni la frequenza delle interruzioni del trattamento a causa di reazioni avverse è stata superiore a quella rilevata nella fascia di età < 65 anni; nel braccio Nerlynx le percentuali corrispondenti sono state rispettivamente del 44,8% e del 25,2%.

L'incidenza delle reazioni avverse gravi nel braccio Nerlynx rispetto al braccio placebo è stata del 7,0% rispetto a 5,7% (< 65 anni) e del 9,9% rispetto a 8,1% (≥ 65 anni). Le reazioni avverse gravi più frequentemente segnalate nel gruppo di età ≥ 65 anni sono state vomito (2,3%), diarrea (1,7%), disidratazione (1,2%) e insufficienza renale (1,2%).

L'incidenza delle reazioni avverse insorte durante il trattamento che hanno portato al ricovero ospedaliero nel braccio Nerlynx rispetto al braccio placebo è stata del 6,3% rispetto al 4,9 % nella fascia di età < 65 anni e dell'8,7 % rispetto all' 8,1% nella fascia di età ≥ 65 anni.

#### *Effetto dell'etnia*

Nello studio *pivotal* di fase III, ExteNET (3004), la frequenza di eventi avversi emersi durante il trattamento (TEAE) all'interno della classificazione per sistemi e organi (SOC) "patologie della cute e del tessuto sottocutaneo" tra i pazienti asiatici trattati con Nerlynx era maggiore rispetto a quella osservata tra i pazienti caucasici (56,4% vs. 34,5%) ma paragonabile a quella rilevata tra i pazienti trattati con placebo (24,9% vs. 22,8%). I dati di sicurezza combinati di 1.710 pazienti trattati con Nerlynx in monoterapia hanno mostrato una maggiore incidenza di tossicità dermatologiche nei pazienti asiatici (57,1%) rispetto ai pazienti caucasici (34,6%).

Nell'analisi dei dati di sicurezza combinati, la maggior parte dei TEAE all'interno della SOC "patologie della cute e del tessuto sottocutaneo" tra gli asiatici è stata di grado 1 (43,3%) e di grado 2 (12,3%); tra i caucasici l'incidenza degli eventi di grado 1 e di grado 2 è stata rispettivamente del 25,6% e del 7,8%. La frequenza degli eventi di grado 3 è stata simile tra asiatici e caucasici (1,6% vs. 1,0%). Non vi è stata alcuna differenza di frequenza degli eventi avversi gravi all'interno della classificazione SOC "patologie della cute" tra i sottogruppi asiatici e caucasici. I TEAE più comuni durante il trattamento all'interno della SOC "patologie della cute" che si sono manifestati più frequentemente tra i pazienti asiatici rispetto ai pazienti caucasici sono stati eruzione cutanea (29,4% vs. 13%), sindrome da eritrodismestesia palmo-plantare (9,9% vs. 1,0%) e dermatite acneiforme (6,0% vs. 1,0%).

### Segnalazione delle reazioni avverse sospette

La segnalazione delle reazioni avverse sospette che si verificano dopo l'autorizzazione del medicinale è importante, in quanto permette un monitoraggio continuo del rapporto beneficio/rischio del medicinale. Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta tramite il sistema nazionale di segnalazione riportato nell'[allegato V](#).

## **4.9 Sovradosaggio**

Non esiste un antidoto specifico e il beneficio dell'emodialisi nel trattamento del sovradosaggio di Nerlynx non è noto. In caso di sovradosaggio la somministrazione deve essere sospesa e vanno adottate misure di supporto generali.

Nell'ambito della sperimentazione clinica le reazioni avverse associate al sovradosaggio sono state più comunemente diarrea, con o senza nausea, vomito e disidratazione.

In uno studio sull'aumento progressivo della dose in volontari sani sono state somministrate dosi orali singole di Nerlynx fino a 800 mg. La frequenza e la gravità delle patologie gastrointestinali (diarrea, dolore addominale, nausea e vomito) sono apparse correlate alla dose. Negli studi clinici non sono state somministrate dosi singole di Nerlynx superiori a 800 mg.

## 5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

### 5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: agenti antineoplastici, altri agenti antineoplastici, inibitori della proteinchinasi, codice ATC: L01XE45

#### Meccanismo d'azione

Neratinib è un pan-inibitore irreversibile della tirosinchinasi (TKI) dell'omologo dell'oncogene virale della leucemia eritroblastica (ERBB) che blocca la trasduzione del segnale del fattore di crescita mitogeno mediante un legame covalente ad elevata affinità al sito di legame dell'ATP di 3 recettori del fattore di crescita epidermico (EGFR): EGFR (codificato da ERBB1), HER2 (codificato da ERBB2) e HER4 (codificato da ERBB4) o i loro eterodimeri attivi con HER3 (codificato da ERBB3). Ciò si traduce in un'inibizione prolungata di queste vie che promuovono la crescita cellulare nel carcinoma mammario con HER2 amplificato o iperespresso o HER2 mutato. Neratinib si lega al recettore HER2, riduce l'autofosforilazione di EGFR e di HER2, a valle delle vie di segnale di MAPK e AKT, e inibisce potentemente la proliferazione delle cellule tumorali *in vitro*. Neratinib ha inibito l'EGFR e/o le linee cellulari di carcinoma che esprimono HER2 con un IC50 cellulare <100 nM.

#### Efficacia e sicurezza clinica

Nello studio *pivotal* multicentrico, randomizzato, in doppio cieco, controllato con placebo, di fase III, ExteNET (3004), 2.840 donne con cancro della mammella in fase iniziale HER2-positivo (come confermato localmente da test) che avevano completato il trattamento adiuvante con trastuzumab sono state randomizzate 1:1 a ricevere Nerlynx o placebo giornalmente per un anno. L'età mediana della popolazione intention-to-treat (ITT) era di 52 anni (il 59,9% era di età ≥ 50 anni, il 12,3% era di età ≥ 65 anni); l'81,0% era caucasico, il 2,6% nero o afroamericano, il 13,6% asiatico e il 2,9% di altre popolazioni. Al basale, il 57,7% presentava malattia positiva al recettore ormonale (definita come ER-positiva e/o PgR-positiva), il 27,2 % era linfonodo-negativo, il 41,5 % presentava da uno a tre linfonodi positivi e il 29,4% presentava quattro o più linfonodi positivi. Circa il 10% delle pazienti aveva tumori di stadio I, circa il 40 % aveva tumori di stadio II e circa il 30 % aveva tumori di stadio III. Il tempo mediano tra l'ultimo trattamento adiuvante con trastuzumab e la randomizzazione era di 4,5 mesi.

L'endpoint primario dello studio era la sopravvivenza libera da malattia invasiva (iDFS). Gli endpoint secondari dello studio comprendevano la sopravvivenza libera da malattia (DFS) incluso il carcinoma duttale in situ (DFS-DCIS), il tempo alla recidiva a distanza (TTDR), la sopravvivenza libera da malattia a distanza (DDFS), l'incidenza cumulativa della recidiva al sistema nervoso centrale e la sopravvivenza globale (OS).

In base all'analisi primaria dello studio, dopo 2 anni post-randomizzazione Nerlynx ha ridotto significativamente il rischio di recidiva di malattia invasiva o di decesso del 33% (HR = 0,67 con 95 % IC (0,49; 0,91), p a due code = 0,011) nella popolazione ITT.

**Tabella 6: Risultati dell'efficacia primaria a due anni- popolazioni ITT e positive ai recettori ormonali che hanno completato la terapia con trastuzumab da meno di un anno**

Variabile	Percentuali libere da eventi stimate a 2 anni <sup>1</sup> (%)		Hazard ratio (95 % IC) <sup>2</sup>	Valore di p <sup>3</sup>
	Popolazione ITT			
	Nerlynx - (N = 1.420)	Placebo - (N = 1.420)		
Sopravvivenza libera da malattia invasiva	94,2	91,9	0,67 (0,49; 0,91)	0,011
Sopravvivenza libera da malattia incluso il carcinoma duttale <i>in situ</i>	94,2	91,3	0,62 (0,46; 0,84)	0,002
Sopravvivenza libera da malattia a distanza	95,3	94,0	0,75 (0,53; 1,06)	0,110
Tempo alla recidiva a distanza	95,5	94,2	0,74 (0,52; 1,06)	0,102
Recidiva al SNC	0,92	1,16	–	0,586
	Popolazione positiva ai recettori ormonali che ha completato la terapia con trastuzumab da meno di un anno			
	Nerlynx - (N = 671)	Placebo - (N = 668)	Hazard ratio (95 % IC) <sup>4</sup>	Valore di p <sup>5</sup>
Sopravvivenza libera da malattia invasiva	95,3	90,9	0,50 (0,31; 0,78)	0,003
Sopravvivenza libera da malattia incluso il carcinoma duttale <i>in situ</i>	95,3	90,1	0,45 (0,28; 0,71)	< 0,001
Sopravvivenza libera da malattia a distanza	96,1	93,0	0,53 (0,31; 0,88)	0,015
Tempo alla recidiva a distanza	96,3	93,3	0,53 (0,30; 0,89)	0,018
Recidiva al SNC	0,34	1,01	–	0,189

SNC = sistema nervoso centrale

<sup>1</sup> Percentuali libere da eventi per tutti gli endpoint, a eccezione della recidiva al SNC per cui è riportata l'incidenza cumulativa.

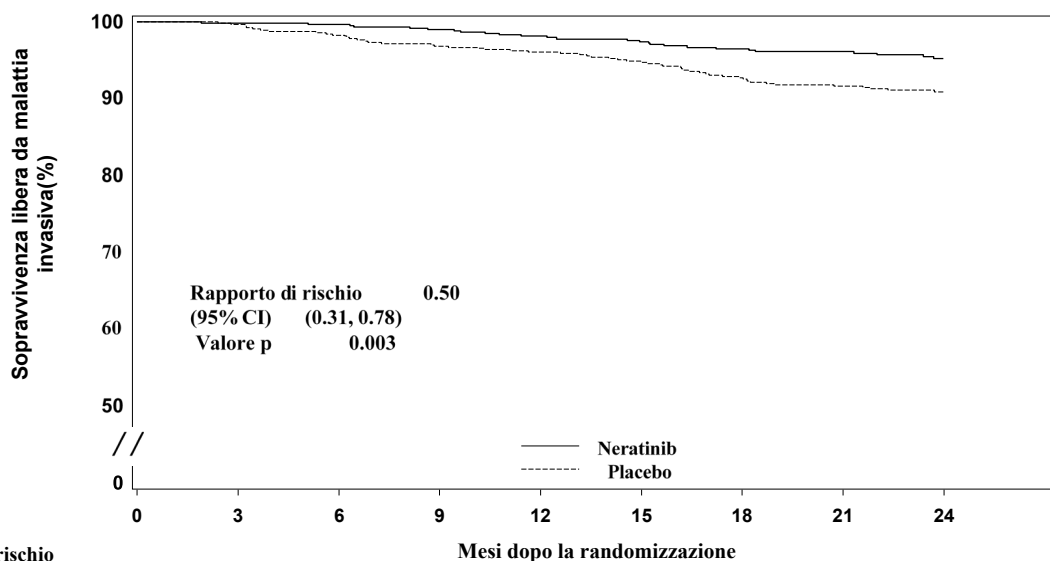
<sup>2</sup> Modello a rischi proporzionali di Cox stratificato

<sup>3</sup> Test log-rank stratificato a 2 code per tutti gli endpoint, a eccezione della recidiva al SNC per cui è stato utilizzato il metodo di Gray.

<sup>4</sup> Modello a rischi proporzionali di Cox non stratificato

<sup>5</sup> Test log-rank non stratificato a 2 code per tutti gli endpoint, a eccezione della recidiva al SNC per cui è stato utilizzato il metodo di Gray.

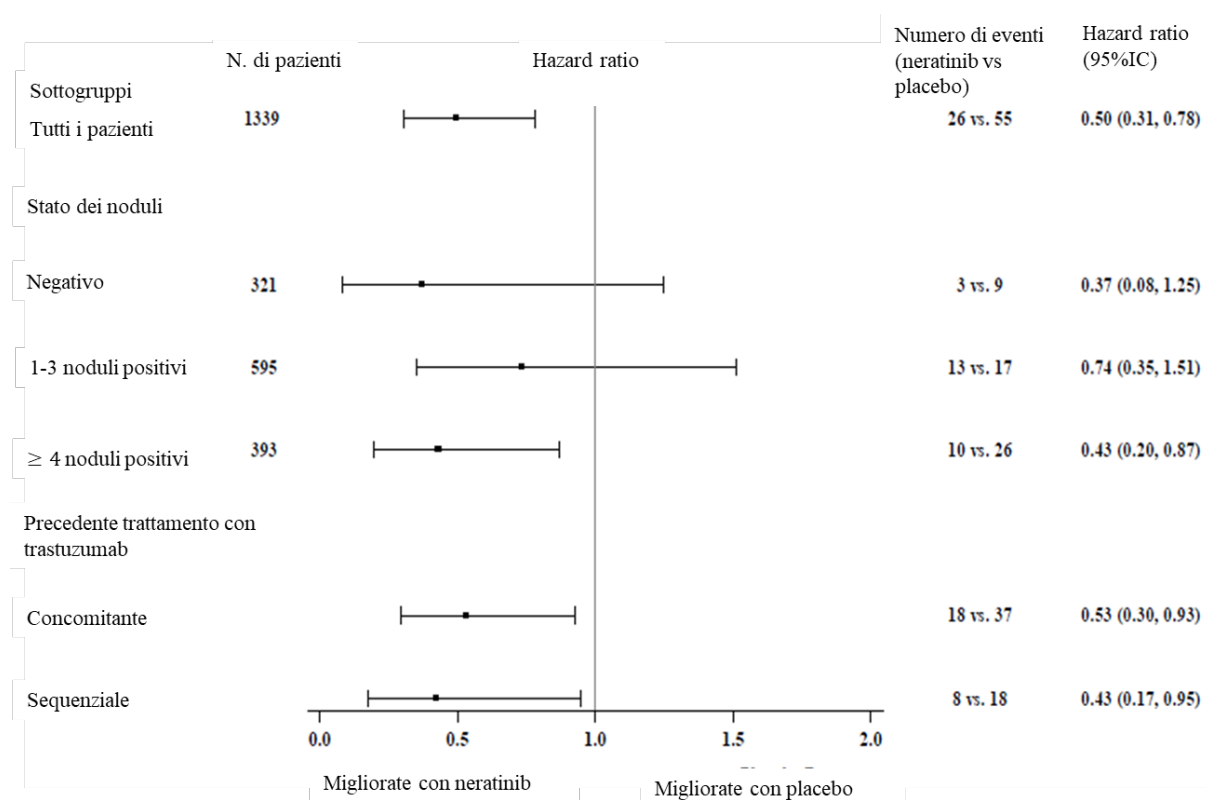
**Figura 1: Grafico di Kaplan-Meier della sopravvivenza libera da malattia invasiva nella popolazione positiva ai recettori ormonali che ha completato la terapia con trastuzumab da meno di un anno**



Numero a rischio	Mesi dopo la randomizzazione								
	0	3	6	9	12	15	18	21	24
Neratinib	671	606	593	577	559	539	517	486	309
Placebo	668	642	622	605	583	566	544	504	327

Per le pazienti positive ai recettori ormonali, che hanno completato la terapia con trastuzumab da meno di un anno, il beneficio relativo di Nerlynx all'interno di sottogruppi di pazienti predefiniti è mostrato nella figura 2.

**Figura 2: Pazienti positive ai recettori ormonali, che hanno completato la terapia con trastuzumab da meno di un anno, sopravvivenza libera da malattia invasiva per sottogruppi di pazienti**



Nota: I pazienti ( $n = 30$ ) con status nodale non noto non sono rappresentati nel grafico, poichè non è possibile stimare la HR.

Nelle pazienti negative ai recettori ormonali, indipendentemente dal tempo dalla terapia con trastuzumab, l'hazard ratio per iDFS a 2 anni è stato pari a 0,94, con 95 % IC (0,61; 1,46). In questa popolazione non è stata dimostrata l'efficacia.

Circa il 75% delle pazienti ha dato nuovamente il consenso per un follow-up esteso oltre i 24 mesi. Le osservazioni con dati mancanti sono state censurate l'ultimo giorno della valutazione. Sebbene il beneficio del trattamento con Nerlynx rispetto al placebo fosse ancora presente a cinque anni, l'entità dell'effetto non può essere stimata in modo affidabile.

Il follow-up mediano in termini di OS è stato di 8,06 anni nella popolazione ITT, di 8,03 anni nel braccio trattato con neratinib e di 8,10 anni nel braccio trattato con placebo, per un totale di 1.542 pazienti (54,3%) valutati per la sopravvivenza per 8 o più anni, di cui 746 (52,5%) nel braccio trattato con neratinib e 796 (56,1%) nel braccio trattato con placebo. Il numero di decessi è stato di 264 (9,3%), di cui 127 (8,9%) pazienti trattati con neratinib e 137 (9,6%) pazienti trattati con placebo.

Non è stata osservata una differenza statisticamente significativa in OS nella popolazione ITT, tra il braccio trattato con Nerlynx rispetto a quello trattato con placebo [HR 0,96 (95% CI: 0,75; 1,22)] al follow up mediano di 8,06 anni.

Nella popolazione positiva ai recettori ormonali che aveva completato la terapia con trastuzumab da meno di un anno, il follow-up mediano è stato di 8,0 anni nel braccio trattato con neratinib e di 8,1 nel braccio trattato con placebo, per un totale di 1.339 (47,1%) pazienti valutati per la sopravvivenza per 8 o più anni, di cui 671 (23,6%) nel braccio trattato con neratinib e 668 (23,5%) nel braccio trattato con placebo. In questa sottopopolazione, il numero di decessi è stato di 55 (8,2%) nei pazienti trattati con neratinib e di 68 (10,2%) nei pazienti trattati con placebo [HR 0,83 (95% CI, 0,58, 1,18)].

#### Popolazione pediatrica



L'Agenzia europea dei medicinali ha previsto l'esonero dall'obbligo di presentare i risultati degli studi in tutti i sottogruppi della popolazione pediatrica per il trattamento del cancro della mammella.

## 5.2 Proprietà farmacocinetiche

Il bilancio di massa dopo la somministrazione di una singola dose orale di 200 mg di neratinib è stato studiato in sei soggetti sani.

### Assorbimento

In seguito alla somministrazione orale di 240 mg di neratinib, l'assorbimento è stato lento e le concentrazioni plasmatiche di picco di neratinib si sono verificate circa 7 ore dopo la somministrazione. Una singola dose di 240 mg di neratinib assunta a stomaco pieno ha aumentato la  $C_{max}$  e l'AUC rispettivamente del 17 % e del 13 % circa, rispetto alla somministrazione a digiuno. Una singola dose orale di 240 mg di neratinib assunta con un pasto ricco di grassi ha aumentato sia la  $C_{max}$  sia l'AUC di circa il 100%. In uno studio di bilanciamento della massa, il recupero totale (escrezione urinaria e fecale) di neratinib intatto e dei metaboliti ha dimostrato che la frazione di neratinib assorbita è almeno il 10%, e, probabilmente, più del 20%. Inoltre, previsioni basate su modelli suggeriscono un assorbimento globale dall'intestino del 26%.

La solubilità *in vitro* di neratinib è pH dipendente. I trattamenti che aumentano il pH gastrointestinale possono diminuire l'assorbimento di neratinib, riducendone l'esposizione sistemica.

### Distribuzione

Il legame di neratinib con le proteine plasmatiche umane, compreso il legame covalente con l'albumina sierica umana (HSA), è stato superiore al 98% e indipendente dalla concentrazione di neratinib valutata. Neratinib si è legato prevalentemente all'HSA e alla glicoproteina acida alfa-1 (AAG) umana. Il legame del metabolita principale M6 (M6) alle proteine plasmatiche umane era superiore al 99%, indipendentemente dalla concentrazione di M6 valutata.

Studi *in vitro* hanno dimostrato che neratinib costituisce un substrato per la glicoproteina-P (P-gp) (vedere par. 4.2, 4.3, 4.4 e 4.5) e BCRP. Studi *in vitro* hanno dimostrato che neratinib e il suo metabolita principale M6 non sono substrati dei trasportatori di captazione epatici OATP1B1\*1a e OATP1B3 alla concentrazione di 10  $\mu$ M.

### Biotrasformazione

Neratinib è metabolizzato principalmente nei microsomi epatici da CYP3A4 e, in misura minore, dalla monossigenasi contenente flavina (FMO).

Il profilo preliminare dei metaboliti nel plasma umano indica che, dopo la somministrazione orale, neratinib va incontro a un metabolismo ossidativo attraverso CYP3A4. I metaboliti circolanti comprendono neratinib piridina N-ossido (M3), N-desmetil neratinib (M6), neratinib dimetilammina N-ossido (M7), tracce di idrossil neratinib N-ossido e neratinib bis-N-ossido (M11). Neratinib rappresenta il componente predominante nel plasma e tra i metaboliti circolanti (M2, M3, M6, M7 e M11) nessuno è al di sopra del 8% dell'esposizione totale di neratinib, inclusi i metaboliti, dopo una somministrazione orale di neratinib. È stato dimostrato che i metaboliti di neratinib M3, M6, M7 e M11 hanno potenze simili a quelle di neratinib in saggi enzimatici *in vitro* (test di legame) o in saggi cellulari contro le cellule che esprimono ERBB1, ERBB2 (HER2) ed ERBB4.

Sulla base delle esposizioni allo stato di equilibrio, neratinib presenta la maggiore attività farmacologica (73%), di cui 20% dovuta all'esposizione a M6, 6% a M3, e con un contributo trascurabile (<1%) dall'AUC di M7 e M11.

### Eliminazione

In seguito a dosi singole di neratinib, la sua emivita plasmatica media apparente nei pazienti è stata di 17 ore.

### L'escrezione di neratinib avviene fondamentalmente attraverso le feci.

In seguito alla somministrazione di una singola dose radiomarcata di 240 mg di soluzione orale di neratinib, il 95,5% e lo 0,96% della dose somministrata è stato recuperato rispettivamente nelle feci e

nell'urina. L'escrezione è stata rapida e completa, con la maggior parte della dose recuperata nelle feci entro 48 ore e con il 96,5% della radioattività recuperata nelle escrezioni dopo 8 giorni. La forma di neratinib non modificato è stata la principale recuperata nelle escrezioni, per una percentuale del 62,1% del totale. I metaboliti più abbondanti nelle feci erano M6 (19,7% della dose somministrata), seguiti da M2, M3 e M7, tutti al di sotto del 10% della dose somministrata.

### Interazioni con prodotti medicinali

#### *Effetto degli induttori di CYP3A4/P-gp su neratinib*

A seguito di somministrazione concomitante di 240 mg di neratinib con dosi ripetute di 600 mg di rifampicina, un potente induttore di CYP3A4/P-gp, le esposizioni di neratinib erano significativamente ridotte del 76% e 87% per la C<sub>max</sub> e l'AUC, rispettivamente, rispetto a neratinib somministrato da solo.

#### *Effetto degli inibitori di CYP3A4/P-gp su neratinib*

La co-somministrazione di una singola dose di 240 mg di neratinib in presenza di ketoconazolo (400 mg una volta al giorno per 5 giorni), un potente inibitore di CYP3A4/P-gp, aumenta l'esposizione sistemica di neratinib di 3,2 volte e 4,8 volte per la C<sub>max</sub> e l'AUC, rispettivamente, rispetto alla somministrazione di neratinib da solo.

Le previsioni basate su modelli suggeriscono che la co-somministrazione di una dose singola di 240 mg di neratinib in presenza di fluconazolo (200 mg una volta al giorno per 8 giorni), un inibitore moderato di CYP3A4, aumenta l'esposizione sistemica di neratinib di 1,3 e 1,7 volte per la C<sub>max</sub> e l'AUC, rispetto alla somministrazione di neratinib da solo.

Le previsioni basate su modelli suggeriscono che la co-somministrazione di una dose singola di 240 mg di neratinib in presenza di verapamil (120 mg due volte al giorno per 8 giorni), un inibitore moderato di CYP3A4 e potente di P-gp, aumenta l'esposizione sistemica di neratinib di 3,0 volte e 4,0 volte per la C<sub>max</sub> e l'AUC, rispettivamente, rispetto alla somministrazione di neratinib da solo (vedere par. 4.2, 4.4 e 4.5).

#### *Effetto dei modulatori del pH gastrico su neratinib*

La co-somministrazione di lansoprazolo o ranitidina (1x300 mg) con una singola dose di 240 mg di neratinib in volontari sani ha determinato una riduzione dell'esposizione a neratinib rispettivamente del 70% o 50% circa. L'entità dell'interazione della ranitidina sull'AUC di neratinib era ridotta del 25% circa, distanziando la somministrazione di ranitidina (2x150 mg) 2 ore dopo la somministrazione di neratinib (vedere par. 4.2, 4.4 e 4.5).

#### *Effetti di altri trattamenti su neratinib*

Non ci sono interazioni farmaco-farmaco apparentemente clinicamente rilevanti quando neratinib è somministrato con capecitabina, paclitaxel, trastuzumab, vinorelbine o antidiarroici (loperamide) (vedere par. 4.5).

#### *Effetto di neratinib sui substrati CYP*

Neratinib ed il suo metabolita M6 non sono potenti inibitori diretti di CYP1A2, 2A6, 2B6, 2C8, 2C9, 2D6, o 3A4. L'inibizione tempo-dipendente di CYP3A4 e CYP2B6 da parte di neratinib e M6 non può essere esclusa.

Neratinib non induce CYP1A2, 2B6, 2C9, o 3A4.

#### *Effetto di neratinib sui trasportatori*

Non c'è inibizione clinicamente rilevante dell'attività della pompa di efflusso BSEP *in vitro*, con un valore di IC<sub>50</sub> riportato >10 µM. Neratinib alla concentrazione di 10 µM sembra inibire il trasportatore di efflusso BCRP, che può essere clinicamente rilevante a livello intestinale (vedere par. 4.5).

Negli studi *in vitro*, neratinib era un inibitore delle pompe di efflusso della glicoproteina P (P-gp), come confermato da studi clinici. Dose orali multiple di neratinib 240 mg aumentano l'esposizione alla digossina (aumento del 54 e 32% della C<sub>max</sub> e dell'AUC, rispettivamente) senza impatto sulla sua clearance renale (vedere par. 4.4 e 4.5).

Neratinib non ha prodotto attività inibitoria sui trasportatori di captazione, OATP1B1\*1a, OATP1B3, OAT1, OAT3 e OCT2, con valori di IC<sub>50</sub> riportati >10µM. Neratinib ha prodotto attività inibitoria sul trasportatore di captazione OCT1, con IC<sub>50</sub> di 2.9 µM.

## Popolazioni speciali

### *Compromissione renale*

Non sono stati effettuati studi farmacocinetici in pazienti con compromissione renale o sottoposti a dialisi. Il modello farmacocinetico della popolazione ha rivelato che la clearance della creatinina non spiegava la variabilità tra pazienti; pertanto non sono raccomandate modifiche della dose per pazienti con compromissione renale da lieve a moderata (vedere par. 4.2 e 4.5).

### *Compromissione epatica*

Neratinib è ampiamente metabolizzato nel fegato. Nei soggetti con compromissione epatica severa (classe Child-Pugh C) pregressa in assenza di carcinoma, la clearance di neratinib è diminuita del 36% e l'esposizione a Neratinib è aumentata di circa 3 volte rispetto a volontari sani (vedere par. 4.2 e 4.3).

## **5.3 Dati preclinici di sicurezza**

Le reazioni avverse non osservate negli studi clinici, ma riscontrate in animali esposti a livelli analoghi a quelli dell'esposizione clinica e con possibile rilevanza clinica, sono le seguenti:

### Cancerogenesi, mutagenesi

Nerlynx non è risultato né clastogeno né mutageno nella serie standard di studi di genotossicità.

I metaboliti di neratinib M3, M6, M7 e M11 sono negativi nella serie standard di studi di genotossicità *in vitro*.

Uno studio di cancerogenicità della durata di 6 mesi su topi transgenici Tg.rasH2 e i dati a 2 anni sui ratti non hanno mostrato alcun segno di potenziale cancerogeno.

### Tossicità riproduttiva

Nei conigli non vi sono stati effetti sull'accoppiamento o sulla capacità degli animali di iniziare una gravidanza, ma sono state osservate mortalità embrio-fetale e anomalie morfologiche fetali (per es. testa a cupola, dilatazione dei ventricoli cerebrali, fontanelle anteriori deformi e fontanelle anteriori e/o posteriori allargate) a dosi che possono essere considerate clinicamente rilevanti.

## **6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE**

### **6.1 Elenco degli eccipienti**

#### Nucleo della compressa

Mannitolo (E421)  
Cellulosa microcristallina  
Crospovidone  
Povidone  
Silice colloidale anidra  
Magnesio stearato

#### Rivestimento della compressa

Polivinil alcol  
Biossido di Titanio (E171)  
Macrogol  
Talco  
Ossido di Ferro rosso (E172)

### **6.2 Incompatibilità**

Non pertinente.

### **6.3 Periodo di validità**

3 anni.

### **6.4 Precauzioni particolari per la conservazione**

Tenere il flacone ben chiuso, per proteggere il medicinale dall'umidità.

Questo medicinale non necessita di essere conservato a particolari temperature.

### **6.5 Natura e contenuto del contenitore**

Flacone rotondo bianco, in polietilene ad alta densità (HDPE), da 60 mL con chiusura a prova di bambino in polipropilene e sigillo interno a induzione.

In ogni flacone, insieme alle compresse, è racchiuso un contenitore in HDPE contenente 1 g di gel di silice come essiccante.

Ogni flacone contiene 180 compresse.

### **6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento**

Il medicinale non utilizzato e i rifiuti derivati da tale medicinale devono essere smaltiti in conformità alla normativa locale vigente.

## **7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

Pierre Fabre Médicament  
45 place Abel Gance  
92100 Boulogne-Billancourt  
Francia

## **8. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

EU/1/18/1311/001

## **9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE**

Data della prima autorizzazione: 31 agosto 2018

## **10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO**

Informazioni più dettagliate su questo medicinale sono disponibili sul sito web dell'Agenzia europea dei medicinali, <http://www.ema.europa.eu>.

## **ALLEGATO II**

- A. PRODUTTORE RESPONSABILE DEL RILASCIO DEI LOTTI**
- B. CONDIZIONI O LIMITAZIONI DI FORNITURA E UTILIZZO**
- C. ALTRE CONDIZIONI E REQUISITI DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**
- D. CONDIZIONI O LIMITAZIONI PER QUANTO RIGUARDA L'USO SICURO ED EFFICACE DEL MEDICINALE**

## **A. PRODUTTORE RESPONSABILE DEL RILASCIO DEI LOTTI**

### Nome e indirizzo del produttore responsabile del rilascio dei lotti

Pierre Fabre Médicament Production – Cahors  
Site de Cahors  
Le Payrat  
46000 Cahors  
FRANCIA

## **B. CONDIZIONI O LIMITAZIONI DI FORNITURA E UTILIZZO**

Medicinale soggetto a prescrizione medica limitativa (vedere allegato I: riassunto delle caratteristiche del prodotto, paragrafo 4.2).

## **C. ALTRE CONDIZIONI E REQUISITI DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

- **Rapporti periodici di aggiornamento sulla sicurezza (PSUR)**

I requisiti per la presentazione degli PSUR per questo medicinale sono definiti nell'elenco delle date di riferimento per l'Unione europea (elenco EURD) di cui all'articolo 107 *quater*, paragrafo 7, della Direttiva 2001/83/CE e successive modifiche, pubblicato sul sito web dell'Agenzia europea dei medicinali.

Il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio deve presentare il primo PSUR per questo medicinale entro 6 mesi successivi all'autorizzazione.

## **D. CONDIZIONI O LIMITAZIONI PER QUANTO RIGUARDA L'USO SICURO ED EFFICACE DEL MEDICINALE**

- **Piano di gestione del rischio (RMP)**

Il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio deve effettuare le attività e le azioni di farmacovigilanza richieste e dettagliate nel RMP approvato e presentato nel modulo 1.8.2 dell'autorizzazione all'immissione in commercio e in ogni successivo aggiornamento approvato del RMP.

Il RMP aggiornato deve essere presentato:

- su richiesta dell'Agenzia europea dei medicinali;
- ogni volta che il sistema di gestione del rischio è modificato, in particolare a seguito del ricevimento di nuove informazioni che possono portare a un cambiamento significativo del profilo beneficio/rischio o a seguito del raggiungimento di un importante obiettivo (di farmacovigilanza o di minimizzazione del rischio).

- **Misure aggiuntive di minimizzazione del rischio**

Prima del lancio di Nerlynx in ciascuno Stato membro, il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio deve concordare il contenuto e il formato del programma educativo, tra cui i mezzi di comunicazione, le modalità di distribuzione e qualsiasi altro aspetto del programma, con l'autorità nazionale competente.

Il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio deve assicurare che, in ciascuno Stato membro in cui Nerlynx è commercializzato, a tutti gli operatori sanitari che potrebbero prescrivere/somministrare Nerlynx, nonché ai pazienti/a chi assiste i pazienti che potrebbero utilizzare Nerlynx, sia consentito l'accesso a/venga fornito il seguente materiale educativo:

- materiale educativo per il medico,
- materiale educativo per il paziente.

**Il materiale educativo per il medico** deve contenere i seguenti elementi:

- riassunto delle caratteristiche del prodotto;
- guida per gli operatori sanitari;
- materiale educativo per il paziente.
  - **La guida per gli operatori sanitari** deve riportare i seguenti elementi fondamentali:
- denominazione del medicinale, del principio attivo e indicazione approvata del medicinale;
- informazioni importanti in merito al problema di sicurezza "Tossicità gastrointestinale (diarrea)" (per es. gravità, severità, frequenza, tempo di insorgenza, durata, reversibilità dell'evento avverso se applicabile);
- dettagli sulla popolazione a maggior rischio per quanto riguarda il problema di sicurezza;
- messaggio chiave da trasmettere ai pazienti durante la consulenza su come prevenire e ridurre al minimo la tossicità gastrointestinale attraverso un monitoraggio e una gestione appropriati:
  - trattamento di profilassi con un medicinale antidiarroico;
  - cambiamento delle abitudini alimentari;
  - modifica della dose (con una linea guida per l'aggiustamento delle dosi) /interruzione del trattamento;
- importanza della consegna del materiale educativo ai pazienti/a chi li assiste al termine della consulenza.
- note sull'importanza di segnalare reazioni avverse da farmaci.

➤ **Materiale educativo per il paziente**

Il materiale educativo per il paziente deve contenere:

- foglio illustrativo per il paziente;
- guida al trattamento per il paziente/chi lo assiste;
- "Il mio diario del trattamento".

**La guida per il paziente/chi lo assiste** deve contenere i seguenti messaggi chiave (in un linguaggio semplice):

- denominazione del medicinale, del principio attivo e indicazione approvata del medicinale;
- informazioni importanti sulla tossicità gastrointestinale (diarrea) [per es. segni e sintomi da descrivere (serietà, gravità, frequenza, tempo di insorgenza, durata, rischi e conseguenze)];

- messaggi chiave su come prevenire e ridurre al minimo la tossicità gastrointestinale attraverso un monitoraggio (con riferimento al diario del trattamento) e una gestione appropriati:
  - trattamento di profilassi con un medicinale antidiarroico;
  - cambiamento delle abitudini alimentari;
  - quando avvisare l'operatore sanitario e l'importanza di farlo per un ulteriore aggiustamento del trattamento;
- evidenza dell'importanza di leggere il foglio illustrativo;
- evidenza dell'importanza di segnalare reazioni avverse da farmaci.



**ALLEGATO III**  
**ETICHETTATURA E FOGLIO ILLUSTRATIVO**

## **A. ETICHETTATURA**

**INFORMAZIONI DA APPORRE SUL CONFEZIONAMENTO SECONDARIO E SUL  
CONFEZIONAMENTO PRIMARIO**

**SCATOLA E FLACONE**

**1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE**

Nerlynx 40 mg compresse rivestite con film  
neratinib

**2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA IN TERMINI DI  
PRINCIPIO(I) ATTIVO(I)**

Ogni compressa rivestita con film contiene maleato di neratinib, equivalente a 40 mg di neratinib.

**3. ELENCO DEGLI ECCIPIENTI**

**4. FORMA FARMACEUTICA E CONTENUTO**

180 compresse

**5. MODO E VIA DI SOMMINISTRAZIONE**

Leggere il foglio illustrativo prima dell'uso.  
Uso orale.

**6. AVVERTENZA PARTICOLARE CHE PRESCRIVA DI TENERE IL MEDICINALE  
FUORI DALLA VISTA E DALLA PORTATA DEI BAMBINI**

Tenere fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

**7. ALTRA(E) AVVERTENZA(E) PARTICOLARE(I), SE NECESSARIO**

Non ingerire l'essiccante.

**8. DATA DI SCADENZA**

Scatola:  
Scad.

Flacone:  
EXP

**9. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LA CONSERVAZIONE**

Tenere il flacone ben chiuso, per proteggere il medicinale dall'umidità.

**10. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LO SMALTIMENTO DEL MEDICINALE NON UTILIZZATO O DEI RIFIUTI DERIVATI DA TALE MEDICINALE, SE NECESSARIO**

Il medicinale non utilizzato e i rifiuti derivati da tale medicinale devono essere smaltiti in conformità alla normativa locale vigente.

**11. NOME E INDIRIZZO DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

Pierre Fabre Médicament  
45 place Abel Gance  
92100 Boulogne-Billancourt  
Francia

**12. NUMERO DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

EU/1/18/1311/001

**13. NUMERO DI LOTTO**

Scatola:  
Lotto

Flacone:  
Lot

**14. CONDIZIONE GENERALE DI FORNITURA**

**15. ISTRUZIONI PER L'USO**

**16. INFORMAZIONI IN BRAILLE**

Scatola:  
nerlynx 40 mg

**17. IDENTIFICATIVO UNICO – CODICE A BARRE BIDIMENSIONALE**

Scatola:  
Codice a barre bidimensionale con identificativo unico incluso.

**18. IDENTIFICATIVO UNICO - DATI LEGGIBILI**

Scatola:  
PC:  
SN:  
NN:

**B. FOGLIO ILLUSTRATIVO**

## Foglio illustrativo: informazioni per il paziente

### Nerlynx 40 mg compresse rivestite con film neratinib

▼ Medicinale sottoposto a monitoraggio addizionale. Ciò permetterà la rapida identificazione di nuove informazioni sulla sicurezza. Lei può contribuire segnalando qualsiasi effetto indesiderato riscontrato durante l'assunzione di questo medicinale. Vedere la fine del paragrafo 4 per le informazioni su come segnalare gli effetti indesiderati.

#### **Legga attentamente questo foglio prima di prendere questo medicinale perché contiene importanti informazioni per lei.**

- Conservi questo foglio. Potrebbe aver bisogno di leggerlo di nuovo.
- Se ha qualsiasi dubbio, si rivolga al medico o al farmacista.
- Questo medicinale è stato prescritto soltanto per lei. Non lo dia ad altre persone, anche se i sintomi della malattia sono uguali ai suoi, perché potrebbe essere pericoloso.
- Se si manifesta un qualsiasi effetto indesiderato, compresi quelli non elencati in questo foglio, si rivolga al medico o al farmacista. Vedere paragrafo 4.

#### **Contenuto di questo foglio**

1. Cos'è Nerlynx e a cosa serve
2. Cosa deve sapere prima di prendere Nerlynx
3. Come prendere Nerlynx
4. Possibili effetti indesiderati
5. Come conservare Nerlynx
6. Contenuto della confezione e altre informazioni

#### **1. Cos'è Nerlynx e a cosa serve**

##### **Cos'è Nerlynx**

Nerlynx contiene il principio attivo "neratinib". Appartiene a un gruppo di medicinali denominati "inibitori della tirosinchinasi" usati per bloccare le cellule tumorali e trattare il tumore della mammella.

##### **A cosa serve Nerlynx**

Nerlynx è usato per pazienti con tumore della mammella in fase iniziale che:

- è positivo al recettore ormonale (HR-positivo) e positivo al recettore 2 del fattore di crescita epidermico umano (HER2-positivo) ed
- è stato precedentemente trattato con un altro medicinale denominato "trastuzumab".

Il "recettore HER2" è una proteina che si trova sulla superficie delle cellule dell'organismo.

Contribuisce a controllare la modalità di crescita delle cellule mammarie sane. Nel cancro della mammella HER2-positivo, le cellule tumorali hanno una grande quantità di recettori HER2 sulla loro superficie e pertanto si dividono e crescono più rapidamente.

Anche i "recettori ormonali" sono proteine, espresse all'interno delle cellule di alcuni tessuti specifici. Gli estrogeni e il progesterone si legano a queste proteine e regolano l'attività cellulare. Nel carcinoma mammario HR positivo, la divisione e la crescita delle cellule tumorali possono essere potenziate dagli estrogeni e / o dal progesterone.

Prima di usare Nerlynx, il cancro deve essere stato sottoposto a un test che ne dimostri la positività a HR e a HER2. Deve anche essere stato precedentemente trattato con trastuzumab.

##### **Come agisce Nerlynx**

Nerlynx blocca i recettori HER2 sulle cellule tumorali, aiutando a impedire alle cellule di dividersi e crescere.

## **2. Cosa deve sapere prima di prendere Nerlynx**

### **Non prenda Nerlynx**

- se è allergico a neratinib o a uno qualsiasi degli altri componenti di questo medicinale (elencati al paragrafo 6),
- se ha un grave problema al fegato,
- se sta assumendo rifampicina (un medicinale per la tubercolosi (TBC)),
- se sta assumendo carbamazepina o fenitoina (medicinali per le crisi epilettiche),
- se sta assumendo erba di San Giovanni (prodotto di origine vegetale per la depressione).

### **Avvertenze e precauzioni**

Si rivolga al medico o al farmacista prima di prendere Nerlynx.

### **È necessario assumere un medicinale antidiarroico quando si inizia Nerlynx**

Nerlynx può provocare diarrea nelle prime fasi del trattamento. È necessario assumere un medicinale antidiarroico in modo che la diarrea non diventi grave e per evitare di disidratarsi durante il trattamento con Nerlynx.

### **Test e controlli per problemi al fegato**

Nerlynx può causare alterazioni nella funzionalità del fegato, che vengono evidenziate dagli esami del sangue. Il medico eseguirà esami del sangue prima e durante il trattamento con Nerlynx. Il medico interromperà il trattamento con Nerlynx qualora gli esami del fegato mostrino gravi problemi.

### **Bambini e adolescenti**

Non utilizzare in bambini di età inferiore ai 18 anni. La sicurezza di Nerlynx e la sua efficacia non sono state studiate in questa fascia di età.

### **Altri medicinali e Nerlynx**

Informi il medico o il farmacista se sta assumendo, ha recentemente assunto o potrebbe assumere qualsiasi altro medicinale. Questo perché Nerlynx può influenzare la modalità di azione di alcuni medicinali. Inoltre, alcuni medicinali possono influenzare la modalità di azione di Nerlynx.

In particolare, informi il medico o il farmacista se sta prendendo uno dei seguenti medicinali:

- rifampicina - un medicinale per la tubercolosi (TBC)
- carbamazepina, fenobarbital o fenitoina - medicinali per le crisi epilettiche
- erba di San Giovanni - un prodotto di origine vegetale per la depressione
- ketoconazolo, voriconazolo, itraconazolo o fluconazolo - medicinali per le infezioni fungine
- eritromicina o claritromicina - medicinali per le infezioni batteriche
- inibitori della proteasi - medicinali antivirali
- nefazodone - medicinale per il trattamento della depressione
- diltiazem o verapamil - medicinali per la pressione del sangue alta e il dolore toracico
- dabitrigan o digossina - medicinali per problemi cardiaci
- rosuvastatina - medicinale per trattare la colesterolemia elevata
- irinotecan - medicinale per i tumori al colon-retto
- sulfasalazina - medicinale antinfiammatorio per l'intestino
- medicinali per problemi di stomaco quali:
- lansoprazolo, omeprazolo o medicinali analoghi denominati "inibitori della pompa protonica" o PPI non sono raccomandati;
- ranitidina, cimetidina o medicinali simili chiamati "antagonisti del recettore H<sub>2</sub>". Neratinib deve essere assunto 10 ore dopo aver assunto l'antagonista del recettore H<sub>2</sub> e almeno 2 ore prima della successiva dose di antagonista del recettore H<sub>2</sub>
- medicinali antiacidi: la somministrazione di questi medicinali e quella di Nerlynx devono essere distanziate di almeno 3 ore.

Se uno dei casi precedenti è valido per lei (o non ne è sicuro), si rivolga al medico o al farmacista prima di assumere Nerlynx.

### **Nerlynx con cibi e bevande**

Non prenda pompelmo o melograno durante l'assunzione di Nerlynx, evitando di mangiare il frutto, consumarne il succo o assumere un integratore che potrebbe contenerlo, perché questi frutti possono interagire con Nerlynx e influenzare la modalità di azione del medicinale.

### **Gravidanza**

Se è in corso una gravidanza, il medico valuterà il beneficio potenziale per lei e il rischio per il feto prima di prescriverle questo medicinale. Se inizia una gravidanza durante l'assunzione di questo medicinale, il medico valuterà il beneficio potenziale per lei e il rischio per il feto, in caso di prosecuzione del trattamento.

### **Contracezione**

Le donne in età fertile devono usare un metodo contraccettivo efficace, compreso un metodo di barriera:

- durante l'assunzione di Nerlynx e
- per un mese dopo il termine del trattamento.

Gli uomini devono utilizzare un efficace metodo contraccettivo di barriera come un preservativo:

- durante l'assunzione di Nerlynx e
- per tre mesi dopo il termine del trattamento.

### **Allattamento**

Si rivolga al medico prima di prendere Nerlynx se sta allattando con latte materno o pianifica di allattare con latte materno poiché piccole quantità di questo medicinale possono essere presenti nel suo latte. Il medico discuterà con lei i benefici e i rischi dell'assunzione di Nerlynx in questo lasso di tempo.

### **Guida di veicoli e utilizzo di macchinari**

Nerlynx altera lievemente o moderatamente la capacità di guidare veicoli e di usare macchinari. Gli effetti indesiderati di Nerlynx (per es. disidratazione e capogiro derivanti da diarrea, stanchezza e mancamento) possono influenzare il modo in cui vengono svolte le attività che richiedono capacità di giudizio, motorie o cognitive.

## **3. Come prendere Nerlynx**

Prenda questo medicinale seguendo sempre esattamente le istruzioni del medico. Se ha dubbi consulti il medico o il farmacista.

### **Quantità di Nerlynx da prendere**

La dose raccomandata di Nerlynx è di 6 compresse una volta al giorno (un totale di 240 mg).

- Prenda le compresse a stomaco pieno. Non le schiacci né le sciolga. Non ingerisca l'essiccante.
- Prenda tutte le compresse con acqua, all'incirca alla stessa ora ogni giorno, preferibilmente al mattino.

Il ciclo di trattamento è di un anno.

### **È necessario assumere un medicinale antidiarroico quando si inizia Nerlynx**

Nerlynx può causare diarrea nelle prime fasi del trattamento, a meno che non si prenda un medicinale antidiarroico per prevenire o ridurre la diarrea. La diarrea di solito si manifesta nelle prime fasi del trattamento con Nerlynx e può risultare grave, causando disidratazione.

- Inizi a prendere un medicinale antidiarroico con la prima dose di Nerlynx.
- Il medico le dirà come prendere il medicinale antidiarroico.



- Continui a prendere il medicinale antidiarroico durante i primi uno o due mesi di trattamento con Nerlynx. Il medico le dirà se è necessario continuare a prendere il medicinale antidiarroico dopo i primi due mesi per tenere sotto controllo la diarrea.
- Il medico le dirà anche se deve modificare la dose di Nerlynx a causa della diarrea.

**Se prende più Nerlynx di quanto deve**, si rivolga immediatamente a un medico o a un ospedale. Porti con sé la confezione del medicinale.

Alcuni effetti indesiderati che possono manifestarsi se prende più Nerlynx di quanto deve sono diarrea, nausea, vomito e disidratazione.

#### **Se dimentica di prendere Nerlynx**

- Se dimentica una dose, attenda fino al giorno dopo prima di prendere la dose successiva.
- Non prenda una dose doppia per compensare la dimenticanza della dose.

#### **Se interrompe il trattamento con Nerlynx**

- Il trattamento con Nerlynx non deve essere interrotto senza consultare il medico.

Se ha qualsiasi dubbio sull'uso di questo medicinale, si rivolga al medico o al farmacista.

## **4. Possibili effetti indesiderati**

Come tutti i medicinali, questo medicinale può causare effetti indesiderati sebbene non tutte le persone li manifestino. Con questo medicinale possono manifestarsi i seguenti effetti indesiderati:

### **Diarrea**

Nerlynx può causare diarrea nelle prime fasi del trattamento, a meno che non si prendano medicinali antidiarroici per prevenire o ridurre la diarrea. La diarrea può risultare grave e comportare disidratazione. Vedere paragrafo 3 per maggiori informazioni sul medicinale antidiarroico da prendere in concomitanza con l'assunzione di Nerlynx.

### **Si rivolga al medico se:**

- manifesta diarrea persistente: potrà consigliarle come tenerla sotto controllo;
- ha capogiri o si sente debole a causa della diarrea - in alternativa, si rechi immediatamente in ospedale.

### **Problemi al fegato**

Nerlynx può causare alterazioni nella funzionalità del fegato, che vengono evidenziate dagli esami del sangue. Potrebbe manifestare segni o sintomi di problemi al fegato (per es. ingiallimento della pelle e/o degli occhi, urine scure o feci chiare). Il medico eseguirà esami del sangue prima e durante il trattamento con Nerlynx. Il medico interromperà il trattamento con Nerlynx qualora gli esami del fegato mostrino gravi problemi.

### **Altri effetti indesiderati**

Informi il medico o il farmacista se osserva uno dei seguenti effetti indesiderati:

**Molto comune:** può riguardare più di una 1 persona su 10

- diarrea;
- dolore di stomaco, sensazione di stare male/stare male, appetito ridotto;
- bocca secca o infiammata, comprese vescicole o ulcerazioni della bocca;
- eruzione cutanea;
- spasmi muscolari o crampi;
- sensazione di estrema stanchezza.

**Comune:** può riguardare fino a 1 persona su 10

- sensazione di bruciore durante la minzione e necessità frequente e urgente di urinare (possono essere sintomi di infezione del tratto urinario);
- disidratazione;
- sanguinamento nasale;
- lievi disturbi di stomaco;
- bocca secca;
- alterazioni nei risultati degli esami del sangue relativi al fegato;
- problemi alle unghie, tra cui unghie spezzate o cambiamento del loro colore;
- pelle secca compresa pelle screpolata;
- alterazioni nel test di funzionalità renale;
- perdita di peso.

**Non comune:** può riguardare 1 persona su 100

- insufficienza renale;
- alterazioni nei risultati degli esami del sangue relativi al fegato (ovvero, bilirubina ematica aumentata).

Informi il medico o il farmacista se osserva uno degli effetti indesiderati sopra elencati.

### **Segnalazione degli effetti indesiderati**

Se manifesta un qualsiasi effetto indesiderato, compresi quelli non elencati in questo foglio, si rivolga al medico o al farmacista. Può inoltre segnalare gli effetti indesiderati direttamente tramite il sistema nazionale di segnalazione riportato nell'[allegato V](#). Segnalando gli effetti indesiderati può contribuire a fornire maggiori informazioni sulla sicurezza del medicinale.

## **5. Come conservare Nerlynx**

Conservi questo medicinale fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

Non usi questo medicinale dopo la data di scadenza che è riportata sul flacone e sulla scatola dopo Scad (EXP). La data di scadenza si riferisce all'ultimo giorno di quel mese.

Tenere il flacone ben chiuso, per proteggere il medicinale dall'umidità.

Questo medicinale non necessita di essere conservato a particolari temperature.

Non utilizzi Nerlynx se nota segni di danni al confezionamento o di manomissioni (per es. rottura del sigillo interno).

Non getti alcun medicinale nell'acqua di scarico e nei rifiuti domestici. Chiedi al farmacista come eliminare i medicinali che non utilizza più. Questo aiuterà a proteggere l'ambiente.

## **6. Contenuto della confezione e altre informazioni**

### **Cosa contiene Nerlynx**

- Il principio attivo è neratinib. Ogni compressa rivestita con film contiene neratinib maleato, equivalente a 40 mg di neratinib.
- Gli altri componenti sono:
  - nucleo della compressa: mannitolo (E421), cellulosa microcristallina, crospovidone, povidone, silice colloidale anidra, magnesio stearato;
  - rivestimento della compressa: polivinil alcol, titanio biossido (E171), macrogol, talco, ferro ossido rosso (E172).

### **Descrizione dell'aspetto di Nerlynx e contenuto della confezione**

Le compresse rivestite con film sono rosse, di forma ovale e con “W104” inciso su un lato e lisce sull’altro lato.

Le compresse rivestite con film di Nerlynx sono confezionate in un flacone rotondo bianco, in polietilene ad alta densità (HDPE), con chiusura in polipropilene a prova di bambino e sigillo interno a induzione a prova di manomissione. Ogni flacone contiene 180 compresse rivestite con film.

In ogni flacone, insieme alle compresse, è racchiuso un contenitore in HDPE contenente 1 g di gel di silice come essiccante. Non ingerire l’essiccante.

**Titolare dell’autorizzazione all’immissione in commercio**

Pierre Fabre Médicament  
45 place Abel Gance  
92100 Boulogne-Billancourt  
Francia

**Produttore**

Pierre Fabre Médicament Production – Cahors  
Site de Cahors  
Le Payrat  
46000 Cahors  
Francia

**Questo foglio illustrativo è stato aggiornato il MM/AAAA**

**Altre fonti d’informazioni**

Informazioni più dettagliate su questo medicinale sono disponibili sul sito web dell’Agenzia europea dei medicinali, <http://www.ema.europa.eu>.

---