

**ANEXA I**

**REZUMATUL CARACTERISTICILOR PRODUSULUI**

▼ Acest medicament face obiectul unei monitorizări suplimentare. Acest lucru va permite identificarea rapidă de noi informații referitoare la siguranță. Profesioniștii din domeniul sănătății sunt rugați să raporteze orice reacții adverse suspectate. Vezi pct. 4.8 pentru modul de raportare a reacțiilor adverse.

## 1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Nerlynx 40 mg comprimate filmate

## 2. COMPOZIȚIA CALITATIVĂ ȘI CANTITATIVĂ

Fiecare comprimat filmat conține maleat de neratinib, echivalentul a 40 mg de neratinib.

Pentru lista tuturor excipienților, vezi pct. 6.1.

## 3. FORMA FARMACEUTICĂ

Comprimat filmat.

Comprimat filmat oval, de culoare roșie, marcat cu „W104” pe o față. Dimensiunile comprimatului sunt 10,5 mm x 4,3 mm, având o grosime de 3,1 mm.

## 4. DATE CLINICE

### 4.1 Indicații terapeutice

Nerlynx este indicat pentru tratamentul adjuvant extins al pacienților adulți cu cancer de sân în stadiu incipient cu **receptori hormonali pozitivi** și HER2 supraexprimat/amplificat și care au finalizat terapia adjuvantă pe bază de trastuzumab cu mai puțin de un an în urmă.

### 4.2 Doze și mod de administrare

Tratamentul cu Nerlynx trebuie inițiat și supravegheat de un medic cu experiență în administrarea medicamentelor antineoplazice.

#### Doze

Doza recomandată de Nerlynx este de 240 mg (șase comprimate de 40 mg) luate pe cale orală, o dată pe zi, în mod continuu timp de un an. Nerlynx trebuie luat cu alimente, de preferință dimineața. Pacienții trebuie să înceapă tratamentul în decurs de 1 an după finalizarea tratamentului cu trastuzumab.

#### *Modificările dozei pentru reacții adverse*

Modificarea dozei de Nerlynx se recomandă în funcție de siguranța și tolerabilitatea individuale. Abordarea terapeutică a anumitor reacții adverse poate impune întreruperea dozei și/sau reducerea dozei după cum se indică în tabelul 1, tabelul 2, tabelul 3 și tabelul 4.

Întrerupeți administrarea Nerlynx:

- pentru pacienții la care nu are loc remisia toxicității asociate tratamentului la gradul 0 sau 1;
- pentru toxicități care rezultă într-o întârziere a tratamentului > 3 săptămâni; sau
- pentru pacienții care nu pot tolera 120 mg pe zi.

Situații clinice suplimentare pot avea ca rezultat ajustări ale dozei pe baza indicațiilor clinice (de exemplu, toxicități intolerabile, reacții adverse de gradul 2 persistente etc.).

**Tabelul 1: Modificările dozei de Nerlynx pentru reacții adverse**

Nivelul dozei	Doza de Nerlynx
Doza inițială recomandată	240 mg pe zi
Prima reducere a dozei	200 mg pe zi
A doua reducere a dozei	160 mg pe zi
A treia reducere a dozei	120 mg pe zi

**Tabelul 2: Modificările și controlul dozei de Nerlynx – toxicități generale\***

Severitatea toxicității <sup>†</sup>	Acțiune
Gradul 3	Oprăți administrarea Nerlynx până la remisia la un grad 0-1 sau la nivelul de referință în decurs de 3 săptămâni de la întreruperea tratamentului. Apoi reluați administrarea Nerlynx la următorul nivel inferior de doze. Dacă toxicitatea de gradul 3 nu se remite în decurs de 3 săptămâni, întrerupeți definitiv administrarea Nerlynx.
Gradul 4	Întrerupeți definitiv administrarea Nerlynx.

\* Consultați tabelul 3 și tabelul 4 de mai jos pentru abordarea terapeutică a diareii și a hepatotoxicității

† Conform CTCAE v4.0

#### *Modificările dozei pentru diaree*

Abordarea terapeutică a diareii impune utilizarea corectă a medicamentelor antidiareice, modificări ale regimului alimentar și modificări adecvate ale dozei de Nerlynx. Recomandările pentru ajustarea dozelor de Nerlynx pentru diaree sunt prezentate în tabelul 3.

**Tabelul 3: Modificările dozei pentru diaree**

Severitatea diareii*	Acțiune
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Diaree de gradul 1 [creșterea cu &lt; 4 scaune pe zi față de nivelul de referință]</li> <li>• Diaree de gradul 2 [creșterea cu 4-6 scaune pe zi față de nivelul de referință] cu o durată &lt; 5 zile</li> <li>• Diaree de gradul 3 [creșterea cu ≥ 7 scaune pe zi față de nivelul de referință; incontinență; se indică spitalizarea; limitarea activităților cotidiene de auto-îngrijire] cu o durată ≤ 2 zile</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Ajustarea tratamentului antidiareic</li> <li>• Modificări ale regimului alimentar</li> <li>• Trebuie menținut consumul a ~2 l de lichide pentru a se evita deshidratarea</li> <li>• Odată evenimentul remis la un grad 0-1 sau la nivelul de referință, aveți în vedere reluarea profilaxiei antidiareice, după caz, la fiecare administrare ulterioară a Nerlynx (a se vedea pct. 4.4).</li> </ul>

Severitatea diareii*	Acțiune
<ul style="list-style-type: none"> <li>De orice grad asociată cu complicații†</li> <li>Diaree de gradul 2 cu durată de 5 zile sau mai mult‡</li> <li>Diaree de gradul 3 cu durată cuprinsă între 2 zile și 3 săptămâni‡</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Înterupeți tratamentul cu Nerlynx</li> <li>Modificări ale regimului alimentar</li> <li>Trebuie menținut consumul a ~2 l de lichide pentru a se evita deshidratarea</li> <li>Dacă diareea se remite la gradul 0-1 într-o săptămână sau mai puțin, reluați tratamentul cu Nerlynx la aceeași doză.</li> <li>Dacă diareea se remite la gradul 0-1 în mai mult de o săptămână, reluați tratamentul cu Nerlynx la o doză redusă (vezi tabelul 1).</li> <li>Odată evenimentul remis la un grad 0-1 sau la nivelul de referință, aveți în vedere reluarea profilaxiei antidiareice, după caz, la fiecare administrare ulterioară a Nerlynx (a se vedea pct. 4.4).</li> <li>Dacă diareea de gradul 3 persistă mai mult de 3 săptămâni, întrerupeți definitiv administrarea Nerlynx.</li> </ul>
<ul style="list-style-type: none"> <li>Diaree de gradul 4 [cu consecințe care pun în pericol viața; este indicată intervenția urgentă]</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Înterupeți definitiv tratamentul cu Nerlynx</li> </ul>
<ul style="list-style-type: none"> <li>Diareea reapare la gradul 2 sau mai mare la 120 mg pe zi</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Înterupeți definitiv tratamentul cu Nerlynx</li> </ul>

\* Conform CTCAE v4.0

† Complicațiile includ deshidratare, febră, hipotensiune arterială, insuficiență renală sau neutropenie de gradul 3 sau 4

‡ În pofida faptului că este tratată cu terapia medicamentoasă optimă

#### Modificările dozei pentru hepatotoxicitate

Recomandările pentru ajustarea dozei de Nerlynx în cazul toxicității hepatice sunt prezentate în tabelul 4. (vezi pct. 4.4).

**Tabelul 4: Modificările dozei pentru hepatotoxicitate**

Severitatea hepatotoxicității*	Acțiune
<ul style="list-style-type: none"> <li>ALT grad 3 (&gt;5-20 x LSVN) SAU</li> <li>Bilirubinemie grad 3 (&gt;3-10 x LSVN)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Opriiți administrarea Nerlynx până la remisia la un grad 0-1</li> <li>Evaluati cauzele alternative</li> <li>Reluați administrarea Nerlynx la următorul nivel inferior de doză dacă remisia la un grad 0-1 se produce în decurs de 3 săptămâni. Dacă ALT sau bilirubinemia de grad 3 apare din nou în pofida unei reduceri a dozei, întrerupeți definitiv administrarea Nerlynx.</li> <li>Dacă hepatotoxicitatea de gradul 3 persistă mai mult de 3 săptămâni, întrerupeți definitiv administrarea Nerlynx.</li> </ul>
<ul style="list-style-type: none"> <li>ALT grad 4 (&gt; 20 x LSVN) SAU</li> <li>Bilirubinemie grad 4 (&gt; 10 x LSVN)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Înterupeți definitiv administrarea Nerlynx</li> <li>Evaluati cauzele alternative</li> </ul>

LSVN = limita superioară a valorilor normale; ALT = alanin-aminotransferază

\* Conform CTCAE v4.0

### *Doză omisă*

Dozele omise nu trebuie administrate ulterior, iar tratamentul trebuie reluat cu următoarea doză zilnică stabilită (vezi pct. 4.9).

### *Grepfrut și rodie*

Nu se recomandă administrarea concomitentă de neratinib cu grepfrut sau rodie sau suc de grepfrut sau de rodie (vezi pct. 4.4 și pct. 4.5).

### *Utilizarea inhibitorilor CYP3A4/P-gp*

Dacă utilizarea inhibitorilor nu poate fi evitată, reduceți doza de Nerlynx:

- la 40 mg (un comprimat de 40 mg) luată o dată pe zi împreună cu un inhibitor puternic al CYP3A4/P-gp.
- la 40 mg (un comprimat) luată o dată pe zi împreună cu un inhibitor moderat al CYP3A4/P-gp. Dacă este bine tolerată, măriți doza la 80 mg pentru cel puțin 1 săptămână, apoi la 120 mg pentru cel puțin 1 săptămână și la 160 mg ca doză maximă zilnică. Pacientul trebuie monitorizat cu atenție, în special pentru a depista apariția manifestărilor de toxicitate gastrointestinală, inclusiv diaree și hepatotoxicitate.

După întreruperea unui inhibitor puternic sau moderat al CYP3A4/P-gp, reluați doza anterioară de Nerlynx de 240 mg (vezi pct. 4.4, pct. 4.5 și pct. 5.2).

### *Antagoniști ai receptorului H<sub>2</sub> și antiacide*

Dacă se folosesc antagoniști ai receptorului H<sub>2</sub>, Nerlynx trebuie luat cu cel puțin 2 ore înainte sau 10 ore după consumul unui antagonist al receptorului H<sub>2</sub>. Doza de medicament antiacid și doza de Nerlynx trebuie administrate separat la un interval de cel puțin 3 ore (vezi pct. 4.4, pct. 4.5 și pct. 5.2)

### *Grupe speciale de pacienți*

#### *Pacienți cu insuficiență renală*

Nu este necesară ajustarea dozei la pacienții cu insuficiență renală ușoară până la moderată. Nerlynx nu a fost studiat la pacienții cu insuficiență renală severă și nici la pacienții care efectuează ședințe de dializă. Nu se recomandă tratamentul pacienților cu insuficiență renală severă sau care efectuează ședințe de dializă (vezi pct. 5.2).

#### *Pacienți cu insuficiență hepatică*

Nu este necesară ajustarea dozei la pacienții cu insuficiență hepatică (ușoară până la moderată) Child Pugh A sau B. (vezi pct. 5.2).

#### *Vârstnici*

Nu este necesară ajustarea dozei. Nu există date pentru pacienții cu vârsta  $\geq$  85 de ani.

#### *Copii și adolescenți*

Nerlynx nu prezintă utilizare relevantă la copii și adolescenți în indicația de cancer de sân.

### *Mod de administrare*

Nerlynx se administrează pe cale orală. Comprimatele trebuie înghițite întregi, preferabil cu apă, fără să fie sfărâmate sau dizolvate, și trebuie luate cu alimente, de preferință dimineața (vezi pct. 5.2).

## **4.3 Contraindicații**

Hipersensibilitate la substanța activă sau la oricare dintre excipienții enumerați la pct. 6.1.

Administrarea concomitentă cu următoarele medicamente care sunt inductori puternici ai izoformei CYP3A4/P-gp a citocromului P450, cum sunt (vezi pct. 4.5 și pct. 5.2):

- carbamazepină, fenitoină (antiepileptice);
- sunătoare (*Hypericum perforatum*) (medicament pe bază de plante);
- rifampicină (antimicobacterian).

Insuficiență hepatică severă (Child-Pugh C) (vezi pct. 5.2).

#### **4.4 Atenționări și precauții speciale pentru utilizare**

##### Diaree

Diareea a fost raportată în timpul tratamentului cu Nerlynx (vezi pct. 4.2 și pct. 4.8). Diareea poate fi severă și poate fi asociată cu deshidratarea.

În general, diareea apare la începutul primei sau a celei de-a doua săptămâni de tratament cu Nerlynx și poate fi recurentă.

Pacienții trebuie instruiți să înceapă tratamentul profilactic cu un medicament antidiareic odată cu prima doză de Nerlynx și să mențină o doză regulată de medicament antidiareic în timpul primelor 1-2 luni de tratament cu Nerlynx, crescută până la 1-2 scaune pe zi.

##### Vârstnici

Pacienții vârstnici (> 65 de ani) sunt expuși unui risc mai mare de insuficiență renală și de deshidratare, care poate fi o complicație a diareei, iar acești pacienți trebuie monitorizați cu atenție.

##### Pacienți cu o tulburare gastrointestinală cronică semnificativă

Pacienții cu o tulburare gastrointestinală cronică semnificativă asociată cu diareea ca simptom major nu au fost incluși în studiul pivot și trebuie monitorizați cu atenție.

##### Insuficiență renală

Pacienții cu insuficiență renală sunt expuși unui risc mai mare de complicații legate de deshidratare în cazul apariției diareei și acești pacienți trebuie monitorizați cu atenție (vezi pct. 4.2 și pct.5.2).

##### Funcția hepatică

La pacienții tratați cu Nerlynx a fost raportată hepatotoxicitate. Testele funcției hepatice, inclusiv alanin-aminotransferaza (ALT), aspartat-aminotransferaza (AST) și bilirubina totală, trebuie monitorizate la o săptămână, apoi lunar pentru primele 3 luni și o dată la 6 săptămâni după aceea, în timpul tratamentului sau pe baza indicațiilor clinice (vezi pct. 4.2).

Pacienții cu diaree de grad  $\geq 3$  care necesită tratament cu lichide administrate i.v. sau care prezintă orice semne sau simptome de hepatotoxicitate, cum sunt agravarea oboselii, greață, vărsături, icter, durere în partea dreaptă a etajului abdominal superior sau sensibilitate la palpare, febră, erupție cutanată tranzitorie sau eozinofilie, trebuie evaluați cu privire la modificările testelor funcției hepatice. De asemenea, în timpul evaluării hepatotoxicității trebuie înregistrate bilirubina fracționată și timpul de protrombină.

##### Funcția ventriculară stângă

Disfuncția ventriculară stângă a fost asociată cu inhibarea HER2. Nerlynx nu a fost studiat la pacienți cu o fracție de ejecție ventriculară stângă (FEVS) sub limita inferioară normală sau cu antecedente cardiace semnificative. La pacienții cu factori de risc cardiac cunoscuți, realizați monitorizarea cardiacă, inclusiv evaluarea FEVS, pe baza indicațiilor clinice.

##### Inhibitori ai pompei de protoni, antagoniști ai receptorului H<sub>2</sub> și antiacide

Tratamentele care cresc pH-ul gastrointestinal pot scădea absorbția de neratinib și prin urmare, pot reduce expunerea sistemică. Nu se recomandă administrarea concomitentă cu inhibitori ai pompei de protoni (IPP) (vezi pct. 4.5 și pct. 5.2).

Dacă se iau antagoniști ai receptorului H<sub>2</sub> sau antiacide, modalitățile de administrare trebuie adaptate (vezi pct. 4.2, pct. 4.5 și pct. 5.2).

##### Sarcina

Neratinibul poate fi nociv pentru făt atunci când este administrat la femeile gravide (vezi pct. 4.6).

#### Afecțiuni cutanate și ale țesutului subcutanat

Nerlynx este asociat cu afecțiuni cutanate și ale țesutului subcutanat. Pacienții cu afecțiuni cutanate și ale țesutului subcutanat simptomatice trebuie monitorizați cu atenție (vezi pct. 4.8).

#### Tratamentul concomitent cu inhibitori ai CYP3A4 și ai P-gp

Tratamentul concomitent cu inhibitori puternici sau moderați ai CYP3A4 și ai P-gp nu se recomandă din cauza riscului de creștere a expunerii la neratinib. Dacă inhibitorul nu poate fi evitat, este necesară ajustarea dozei de Nerlynx (vezi pct. 4.2, pct. 4.5 și pct. 5.2).

Sucul de grepfrut sau de rodie trebuie evitat în timpul tratamentului cu Nerlynx (vezi pct. 4.2 și pct. 4.5).

#### Tratamentul concomitent cu inductori moderați ai CYP3A4 și ai P-gp

Tratamentul concomitent cu inductori moderați ai CYP3A4 și ai P-gp nu este recomandat deoarece poate conduce la pierderea eficacității neratinibului (vezi pct. 4.5 și pct. 5.2).

#### Tratamentul concomitent cu substraturi ale P-gp

Pacienții care sunt tratați concomitent cu medicamente cu o fereastră terapeutică îngustă, a căror metabolizare implică transportori P-gp la nivelul tractului gastrointestinal, trebuie monitorizați cu atenție (vezi pct. 4.5 și pct. 5.2).

### **4.5 Interacțiuni cu alte medicamente și alte forme de interacțiune**

#### Efectele altor substanțe asupra neratinib

Neratinib este metabolizat în principal prin intermediul CYP3A4 și este un substrat al P-gp.

#### *Inductori ai CYP3A4/P-gp*

Un studiu clinic a demonstrat că administrarea concomitentă a inductorilor puternici ai CYP3A4/P-gp scade semnificativ expunerea la neratinib; prin urmare, este contraindicată administrarea concomitentă a neratinibului cu inductori puternici ai CYP3A4/P-gp (de exemplu, inductori puternici: fentoină, carbamazepină, rifampicină sau preparate din plante care conțin sunătoare (*Hypericum perforatum*)). Nu se recomandă administrarea concomitentă a neratinibului cu inductori moderați ai CYP3A4/P-gp deoarece poate conduce și la pierderea eficacității (de exemplu, inductori moderați: bosentan, efavirenz, etravirină, fenobarbital, primidonă, dexametazonă) (vezi pct. 4.3 și pct. 5.2).

#### *Inhibitori ai CYP3A4/P-gp*

Un studiu clinic și predicțiile bazate pe modele au demonstrat că administrarea concomitentă a inhibitorilor puternici sau moderați ai CYP3A4/P-gp crește semnificativ expunerea sistemică la neratinib; prin urmare, nu se recomandă administrarea concomitentă a inhibitorilor puternici și moderați ai CYP3A4/P-gp (de exemplu, inhibitori puternici: atazanavir, indinavir, nefazodonă, nelfinavir, ritonavir, saquinavir, lopinavir, ketoconazol, itraconazol, claritromicină, troleandomicină, voriconazol și cobicistat; inhibitori moderați: ciprofloxacină, ciclosporină, diltiazem, fluconazol, eritromicină, fluvoxamină și verapamil). Dacă inhibitorul nu poate fi evitat, este necesară ajustarea dozei de Nerlynx (vezi pct. 4.2, pct. 4.4 și pct. 5.2).

De asemenea, grepfrutul/rodia sau sucul de grepfrut/rodie poate crește concentrațiile plasmatice de neratinib și trebuie evitat (vezi pct. 4.2 și pct. 4.4).

#### *Inhibitori ai pompei de protoni, antagoniști ai receptorului H<sub>2</sub> și antiacide*

Solubilitatea neratinibului *in vitro* este dependentă de pH. Tratamentul concomitent cu substanțe care cresc pH-ul gastric pot scădea absorbția de neratinib, prin urmare, pot să reducă expunerea sistemică. Nu se recomandă administrarea concomitentă cu inhibitori ai pompei de protoni (IPP) (de exemplu, omeprazol sau lansoprazol) (vezi pct. 4.4 și pct. 5.2).

Nerlynx trebuie luat cu cel puțin 2 ore înainte sau 10 ore după consumul de antagoniști ai receptorului H<sub>2</sub> (vezi pct. 4.2, pct. 4.4 și pct. 5.2).

Doza de medicament antiacid și doza de Nerlynx trebuie administrate separat la un interval de cel puțin 3 ore (vezi pct. 4.2, pct. 4.4 și pct. 5.2).

#### *Tratamentul antidiareic cu loperamidă*

Un studiu clinic a demonstrat că nu au existat diferențe clinice semnificative privind expunerile subiecților la neratinib cu sau fără administrarea concomitentă a dozei de loperamidă (vezi pct. 5.2).

#### Efectele neratinibului asupra altor substanțe

##### *Contraceptive hormonale*

În prezent nu se cunoaște dacă Nerlynx reduce eficacitatea contraceptivelor hormonale cu acțiune sistemică. Prin urmare, femeile care utilizează contraceptive hormonale cu acțiune sistemică trebuie să utilizeze suplimentar o metodă de tip barieră (vezi pct. 4.6).

##### *Transportori de eflux glicoproteina P*

În studiile *in-vitro* au demonstrat că neratinibul este un inhibitor al transportatorilor de eflux de tipul glicoproteinei P (P-gp). Acest lucru a fost demonstrat printr-un studiu clinic de utilizare de digoxină ca substrat standard, conducând la o creștere de 54 % și 32 % a  $C_{max}$  și, respectiv, ASC. Acest lucru ar putea fi relevant din punct de vedere clinic pentru pacienții care sunt tratați concomitent cu medicamente cu o fereastră terapeutică îngustă, a căror absorbție implică transportatori P-gp la nivelul tractului gastrointestinal (de exemplu, digoxină, colchicină, dabigatran, fenitoin, statină, ciclosporină, everolimus, sirolimus, tacrolimus). Aceștia trebuie monitorizați cu atenție (vezi pct. 4.4 și pct. 5.2).

##### *Transportatori de eflux pentru proteina de rezistență la cancerul de sân*

Neratinibul poate inhiba proteina de rezistență la cancerul de sân (BCRP) la nivel intestinal după cum sugerează studiile *in vitro*. Nu au fost efectuate studii clinice privind substraturile BCRP.

Administrarea concomitentă cu substraturi BCRP poate duce la creșterea expunerii acestora, prin urmare, pacienții tratați cu substraturi BCRP (de exemplu, rosuvastatină, sulfasalazină sau irinotecan) trebuie monitorizați cu atenție (Pct. 5.2).

## **4.6 Fertilitatea, sarcina și alăptarea**

### Femei aflate la vârsta fertilă/contracepția la femei și bărbați

Pe baza constatărilor la animale, neratinibul poate fi nociv pentru făt atunci când este administrat la femeile gravide. Femeile trebuie să evite să rămână gravide în timpul tratamentului cu Nerlynx și timp de o lună după încheierea acestuia. Prin urmare, femeile aflate la vârsta fertilă trebuie să utilizeze măsuri contraceptive deosebit de eficiente în timpul tratamentului cu Nerlynx și timp de o lună după încetarea acestuia.

În prezent nu se cunoaște dacă neratinibul poate diminua eficacitatea contraceptivelor hormonale cu acțiune sistemică și, prin urmare, femeile care folosesc contraceptive hormonale trebuie să utilizeze în plus și o metodă de barieră.

Bărbații trebuie să utilizeze o metodă contraceptivă de barieră în timpul tratamentului și timp de 3 luni după încetarea acestuia.

### Sarcina

Nu există date privind utilizarea Nerlynx la femeile gravide. Studiile pe animale au evidențiat letalitate embrio-fetală și anomalii morfologice fetale (vezi pct. 5.3). Riscul potențial pentru om este necunoscut. Nerlynx nu trebuie utilizat în timpul sarcinii, cu excepția cazului în care starea clinică a femeii impune tratamentul cu neratinib.

Dacă neratinibul este utilizat în timpul sarcinii sau dacă pacienta rămâne gravidă în timpul tratamentului cu Nerlynx, pacienta trebuie informată cu privire la pericolul potențial pentru făt.



### Alăptarea

Nu se cunoaște dacă neratinibul se excretă în laptele uman. Nu se poate exclude un risc pentru sugarii alăptați la sân. Trebuie luată decizia fie de a întrerupe alăptarea, fie de a întrerupe tratamentul cu Nerlynx, ținând cont de importanța tratamentului cu Nerlynx pentru femeie și de beneficiul alăptării pentru copil.

### Fertilitatea

Nu s-au efectuat studii privind fertilitatea la femei sau la bărbați. Nu au fost detectate modificări semnificative ale parametrilor fertilității la masculii și la femeile de șobolan la doze de până la 12 mg/kg/zi (vezi pct. 5.3).

## **4.7 Efecte asupra capacității de a conduce vehicule și de a folosi utilaje**

Nerlynx are influență mică sau moderată asupra capacității de a conduce vehicule și de a folosi utilaje. Oboseala, amețeala, deshidratarea și sincopa au fost raportate ca reacții adverse în asociere cu neratinibul. Trebuie să se țină cont de starea clinică a pacientului atunci când este evaluată capacitatea pacientului de a efectua acțiuni care necesită aptitudini de judecată, motrice sau cognitive.

## **4.8 Reacții adverse**

### Rezumatul profilului de siguranță

Cele mai frecvente reacții adverse de orice grad au fost diaree (93,6 %), greață (42,5 %), oboseală (27,3 %), vărsături (26,8 %), durere abdominală (22,7 %), erupție cutanată tranzitorie (15,4 %), scăderea poftei de mâncare (13,7 %), dureri în etajul abdominal superior (13,2 %), stomatită (11,2 %) și spasme musculare (10,0 %).

Cele mai frecvente reacții adverse de gradul 3-4 au fost diaree (gradul 3, 36,9 % și gradul 4, 0,2 %) și vărsături (gradul 3, 3,4 % și gradul 4, 0,1 %).

Reacțiile adverse raportate ca fiind grave au inclus diaree (1,9 %), vărsături (1,3 %), deshidratare (1,1 %), greață (0,5 %), valori crescute ale alanin-aminotransferazei (0,4 %), valori crescute ale aspartat-aminotransferazei (0,4 %), durere abdominală (0,3 %), oboseală (0,3 %) și scăderea poftei de mâncare (0,2 %).

### Lista reacțiilor adverse sub formă de tabel

Tabelul de mai jos enumeră reacțiile adverse observate în asociere cu neratinibul pe baza evaluării datelor cumulate de la 1 710 pacienți.

Pentru clasificarea frecvenței au fost utilizate convenția MedDRA privind frecvența și baza de date MedDRA privind clasificarea pe aparate, sisteme și organe:

Foarte frecvente ( $\geq 1/10$ )

Frecvente ( $\geq 1/100$  și  $< 1/10$ )

Mai puțin frecvente ( $\geq 1/1000$  și  $< 1/100$ )

Rare ( $\geq 1/10000$  și  $< 1/1000$ )

Foarte rare ( $< 1/10000$ )

Cu frecvență necunoscută (care nu poate fi estimată din datele disponibile)

În cadrul fiecărei categorii de frecvență, reacțiile adverse sunt prezentate în ordinea descrescătoare a gravității.

**Tabelul 5: Reacții adverse la medicament cauzate de administrarea Nerlynx în monoterapie în studiile privind cancerul de sân**

Aparate, sisteme și organe	Frecvență	Reacții adverse la medicament
Infecții și infestări	Frecvente	Infecții ale tractului urinar
Tulburări metabolice și de nutriție	Foarte frecvente	Scăderea poftei de mâncare
	Frecvente	Deshidratare

<b>Aparate, sisteme și organe</b>	<b>Frecvență</b>	<b>Reacții adverse la medicament</b>
<b>Tulburări respiratorii, toracice și mediastinale</b>	Frecvente	Epistaxis
<b>Tulburări gastrointestinale</b>	Foarte frecvente	Diaree, vărsături, greață, durere abdominală, dureri în etajul abdominal superior și stomatită <sup>1</sup>
	Frecvente	Distensie abdominală, xerostomie și dispepsie
<b>Tulburări hepatobiliare</b>	Frecvente	Valori crescute ale alanin-aminotransferazei și valori crescute ale aspartat-aminotransferazei
	Mai puțin frecvente	Valori crescute ale bilirubinemiei
<b>Afecțiuni cutanate și ale țesutului subcutanat</b>	Foarte frecvente	Erupție cutanată tranzitorie <sup>2</sup>
	Frecvente	Afecțiuni ale unghiilor <sup>3</sup> , fisuri cutanate și uscăciunea pielii
<b>Tulburări musculo-scheletice și ale țesutului conjunctiv</b>	Foarte frecvente	Spasme musculare
<b>Tulburări renale și ale căilor urinare</b>	Frecvente	Valori crescute ale creatininemiei
	Mai puțin frecvente	Insuficiență renală
<b>Tulburări generale și la nivelul locului de administrare</b>	Foarte frecvente	Oboseală
<b>Investigații diagnostice</b>	Frecvente	Scădere în greutate

<sup>1</sup> Include stomatita, stomatita aftoasă, ulceratii bucale, vezicule la nivelul mucoasei bucale și inflamația mucoasei bucale.

<sup>2</sup> Include erupții cutanate tranzitorii, erupții cutanate eritematoase, erupții cutanate foliculare, erupții cutanate generalizate, erupții cutanate pruriginoase și erupții cutanate pustulare.

<sup>3</sup> Include afecțiuni ale unghiilor, paronichie, onicoclazie și decolorare unghială.

#### Descrierea reacțiilor adverse selectate

##### *Diaree*

Din 1 660 de pacienți tratați cu Nerlynx în monoterapie, fără tratament profilactic cu loperamidă, 94,6 % au prezentat cel puțin 1 episod de diaree. Diareea de gradul 3 a fost raportată la 37,5 % din pacienții tratați cu Nerlynx. 0,2 % din pacienți au avut diaree clasificată ca fiind de gradul 4. Diareea a dus la spitalizare în cazul a 1,9 % din pacienții tratați cu Nerlynx.

În general, diareea a apărut în prima lună, 83,6 % din pacienți raportând această toxicitate în prima săptămână, 46,9 % în a doua săptămână, 40,2 % în a treia săptămână și 43,2 % în a patra săptămână (timpul median până la prima manifestare a fost de 2 zile).

Durata mediană a unui singur episod de diaree de orice grad a fost de 2 zile. Durata mediană cumulată a diareii de orice grad a fost de 59 de zile, iar durata mediană cumulată a diareii de gradul 3 a fost de 5 zile.

De asemenea, diareea a fost cea mai frecventă reacție adversă care a dus la întreruperea tratamentului, 14,4 % din pacienții tratați cu Nerlynx, fără tratamentul profilactic cu loperamidă, întrerupând tratamentul din cauza diareii. Reducerile dozei s-au produs la 24,7 % din pacienții tratați cu Nerlynx.

##### *Erupție cutanată tranzitorie*

În grupul tratat cu Nerlynx în monoterapie, 16,7 % din pacienți au prezentat erupție cutanată tranzitorie. Incidența evenimentelor de gradul 1 sau de gradul 2 a fost de 13,3 % și, respectiv, 2,9 %; 0,4 % din pacienții tratați cu Nerlynx au prezentat erupție cutanată tranzitorie de gradul 3.

### *Afecțiuni ale unghiilor*

În grupul tratat cu Nerlynx în monoterapie, 7,8 % din pacienți au prezentat afecțiuni ale unghiilor. Incidența evenimentelor de gradul 1 și de gradul 2 a fost de 6,2 % și, respectiv, 1,4 %. Au existat 0,2 % din pacienții tratați cu Nerlynx care au prezentat afecțiuni ale unghiilor de gradul 3.

Atât erupțiile cutanate tranzitorii, cât și afecțiunile unghiilor au dus la întreruperea tratamentului în cazul a 0,6 % din pacienții tratați cu Nerlynx.

### *Hepatotoxicitate*

Reacțiile adverse hepatice din studiul pivot de fază III, ExteNET (3004), au fost raportate mai frecvent la grupul tratat cu Nerlynx față de grupul tratat cu placebo (12,4 % față de 6,6 %), în principal din cauza valorilor crescute ale alanin-aminotransferazei (ALT) (8,5 % față de 3,2 %), a valorilor crescute ale aspartat-aminotransferazei (AST) (7,4 față de 3,3 %) și a valorilor sangvine crescute ale fosfatazei alcaline (2,1 % față de 1,1 %). Reacțiile adverse de gradul 3 au fost raportate la 1,6 % față de 0,5 %, iar reacțiile adverse de gradul 4 au fost raportate la 0,2 % față de 0,1 % din pacienții tratați cu Nerlynx și, respectiv, pacienții tratați cu placebo. Creșterea ALT de gradul 3 a fost raportată la 1,1 % față de 0,2 %, iar creșterea ALT de gradul 4 a fost raportată la 0,2 % față de 0,0 % din pacienții tratați cu Nerlynx față de pacienții tratați cu placebo. Creșterea AST de gradul 3 a fost raportată la 0,5 % față de 0,3 %, iar creșterea AST de gradul 4 a fost raportată la 0,2 % față de 0,0 % din pacienții tratați cu Nerlynx față de pacienții tratați cu placebo. Nu au existat reacții adverse de gradul 3 sau 4 de creștere a bilirubinemiei.

### Alte grupe speciale de pacienți

#### *Vârșnici*

În studiul pivot de fază III, ExteNET (3004), vârsta medie a fost de 52 de ani în grupul tratat cu Nerlynx, 1 236 de pacienți au avut vârsta < 65 de ani, 172 au avut vârsta ≥ 65 de ani, dintre aceștia 25 având vârsta de 75 de ani sau mai mult.

A existat o frecvență mai mare de întrerupere a tratamentului din cauza reacțiilor adverse la grupul cu vârsta ≥ 65 de ani decât la grupul cu vârsta < 65 de ani; în grupul tratat cu Nerlynx, procentajele corespondente au fost de 44,8 % comparativ cu 25,2 %.

Incidența reacțiilor adverse grave în grupul la care s-a administrat Nerlynx comparativ cu grupul la care s-a administrat placebo a fost de 7,0 % față de 5,7 % (vârsta < 65 de ani) și de 9,9 % față de 8,1 % (vârsta ≥ 65 de ani). Reacțiile adverse grave raportate cel mai frecvent la grupul cu vârsta ≥ 65 de ani au fost vărsături (2,3 %), diaree (1,7 %), deshidratare (1,2 %) și insuficiență renală (1,2 %).

Reacțiile adverse care au rezultat în urma tratamentului și care au dus la spitalizare în grupurile la care s-a administrat Nerlynx față de grupul la care s-a administrat placebo au fost 6,3 % față de 4,9 % în grupul cu vârsta < 65 de ani și de 8,7 % față de 8,1 % în grupul cu vârsta ≥ 65 de ani.

#### *Efectul rasei*

În studiul pivot de fază III, ExteNET (3004), frecvența reacțiilor adverse legate de tratament în cadrul clasei „Afecțiuni cutanate și ale țesutului subcutanat” din clasificarea pe aparate, sisteme și organe (ASO) la pacienții asiatici tratați cu Nerlynx a fost mai mare decât la pacienții caucazieni (56,4 % față de 34,5 %), dar comparabilă la pacienții tratați cu placebo (24,9 % față de 22,8 %). Datele cumulate privind siguranța de la 1 710 pacienți tratați cu Nerlynx în monoterapie au indicat o incidență mai mare a toxicităților dermatologice la pacienții asiatici (57,1 %) față de pacienții caucazieni (34,6 %).

În analiza datelor cumulate privind siguranța, majoritatea reacțiilor adverse legate de tratament în cadrul clasei „Afecțiuni cutanate și ale țesutului subcutanat” din clasificarea pe aparate, sisteme și organe, la pacienții asiatici au fost de gradul 1 (43,3 %) și de gradul 2 (12,3 %); la pacienții caucazieni, incidența evenimentelor de gradul 1 și de gradul 2 a fost de 25,6 % și, respectiv, 7,8 %. Frecvența evenimentelor de gradul 3 a fost similară între pacienții asiatici și cei caucazieni (1,6 % față de 1,0 %). Nu a existat nicio diferență în frecvența evenimentelor adverse grave în cadrul clasei „Afecțiuni cutanate și ale țesutului subcutanat” din clasificarea pe aparate, sisteme și organe, între

subgrupurile de pacienți asiatici și de pacienți caucazieni. Cele mai frecvente reacții adverse legate de tratament în cadrul clasei „Afecțiuni cutanate și ale țesutului subcutanat” din clasificarea pe aparate, sisteme și organe, care au apărut mai frecvent la pacienții asiatici decât la cei caucazieni, au fost erupția cutanată tranzitorie (29,4 % față de 13,5 %), sindromul de eritrodizestezie palmo-plantară (9,9 % față de 1,0 %) și dermatita acneiformă (6,0 % față de 1,0 %).

#### Raportarea reacțiilor adverse suspectate

Raportarea reacțiilor adverse suspectate după autorizarea medicamentului este importantă. Acest lucru permite monitorizarea continuă a raportului beneficiu/risc al medicamentului. Profesioniștii din domeniul sănătății sunt rugați să raporteze orice reacție adversă suspectată prin intermediul **sistemului național de raportare**, astfel cum este menționat în [Anexa V](#).

## **4.9 Supradozaj**

Nu există un antidot specific, iar beneficiul hemodializei în abordarea terapeutică a supradozajului cu Nerlynx este necunoscut. În caz de supradozaj, trebuie întreruptă administrarea și trebuie luate măsuri generale de susținere.

În contextul studiilor clinice, printre reacțiile adverse asociate cu supradozajul cel mai frecvent s-au manifestat diareea, cu sau fără greață, vărsăturile și deshidratarea.

Într-un studiu de creștere a dozei la voluntari sănătoși, au fost administrate doze orale unice de Nerlynx de până la 800 mg. Frecvența și severitatea tulburărilor gastrointestinale (diaree, durere abdominală, greață și vărsături) par a fi fost legate de doza administrată. În studiile clinice nu au fost administrate doze unice de Nerlynx mai mari de 800 mg.

## **5. PROPRIETĂȚI FARMACOLOGICE**

### **5.1 Proprietăți farmacodinamice**

Grupa farmacoterapeutică: Agenți antineoplazici, alți agenți antineoplazici, inhibitori de protein-kinază, codul ATC: L01XE45

#### Mecanism de acțiune

Neratinibul este un inhibitor ireversibil al tirozin-kinazei (TKI) omologului oncogenei virale a leucemiei pan-eritroblastice (ERBB) care blochează transducția semnalului factorului mitogen (de creștere) prin legături covalente, cu afinitate înaltă pentru situsul de legare specific ATP al receptorilor factorilor de creștere epidermală 3 (EGFR): EGFR (codificat de ERBB1), HER2 (codificat de ERBB2) și HER4 (codificat de ERBB4) sau heterodimerii activi ai acestora cu HER3 (codificat de ERBB3). Aceasta rezultă în inhibarea susținută a acestor căi de promovare a creșterii în cancerele de sân cu HER2 amplificat sau supraexprimat sau cu HER2 mutant. Neratinibul se leagă de receptorul HER2, reduce autofosforilarea EGFR și HER2 pe căile de semnalizare MAPK și AKT situate în aval și inhibă puternic proliferarea celulelor tumorale *in vitro*. Neratinibul a inhibat liniile celulare ale carcinomului care exprimau EGFR și/sau HER2 cu un IC50 celular < 100 nM.

#### Eficacitate și siguranță clinică

În studiul pivot de fază III, multicentric, randomizat, dublu-orb, controlat cu placebo, ExteNET (3004), 2 840 de femei cu cancer de sân HER2-pozitiv în stadiu incipient (confirmat local prin testare), care finalizaseră tratamentul adjuvant cu trastuzumab, au fost randomizate 1:1 pentru a li se administra Nerlynx sau placebo zilnic, timp de un an. Vârsta mediană a populației cu intenție de tratament (ITT) a fost de 52 ani (59,9 % aveau vârsta ≥ 50 de ani, 12,3 % aveau vârsta ≥ 65 de ani); 81,0 % erau de rasă caucaziană, 2,6 % de rasă neagră sau afro-americană, 13,6 % de rasă asiatică și 2,9 % de altă rasă. La momentul inițial, 57,7 % aveau boală cu receptori hormonalți pozitivi (definită ca ER pozitivă și/sau PgR pozitivă), 27,2 % aveau ganglioni negativi, 41,5 % aveau unul până la trei ganglioni pozitivi și 29,4 % aveau patru sau mai mulți ganglioni pozitivi. Aproximativ 10 % din pacienți aveau tumori în

stadiul I, aproximativ 40 % aveau tumori în stadiul II și aproximativ 30 % aveau tumori în stadiul III. Timpul median de la ultimul tratament adjuvant cu trastuzumab până la randomizare a fost de 4,5 luni.

Criteriul final principal de evaluare al studiului a fost supraviețuirea fără semne de boală invazivă (iDFS). Criteriile finale secundare de evaluare ale studiului au inclus supraviețuirea fără semne de boală (DFS), inclusiv carcinom ductal in situ (DFS-DCIS), durata de timp până la apariția recurenței (TTDR), supraviețuirea fără semne de boală la distanță (DDFS), incidența cumulativă a recurenței la nivelul sistemului nervos central și supraviețuirea globală (SG).

Analiza primară a studiului după 2 ani post-randomizare a demonstrat că Nerlynx a redus semnificativ riscul de recurență a bolii invazive sau de deces cu 33 % (RR=0,67 cu ÎI 95 % (0,49, 0,91), p bilateral = 0,011) la populația ITT.

**Tabelul 6: Rezultatele de eficacitate primare pe 2 ani – populațiile ITT și cu receptori hormonali pozitivi care aveau mai puțin de un an de la finalizarea tratamentului cu trastuzumab**

Variabilă	Rata estimată de supraviețuire fără evenimente după 2 ani <sup>1</sup> (%)		Risc relativ (ÎI 95 %) <sup>2</sup>	Valoare p <sup>3</sup>
	Nerlynx (N=1 420)	Placebo (N=1 420)		
<b>Populația ITT</b>				
Supraviețuirea fără semne de boală invazivă	94,2	91,9	0,67 (0,49, 0,91)	0,011
Supraviețuirea fără semne de boală, inclusiv carcinom ductal <i>in situ</i>	94,2	91,3	0,62 (0,46, 0,84)	0,002
Supraviețuirea fără semne de boală la distanță	95,3	94,0	0,75 (0,53, 1,06)	0,110
Durata de timp până la apariția recurenței	95,5	94,2	0,74 (0,52, 1,06)	0,102
Recurență la nivelul SNC	0,92	1,16	–	0,586
<b>Populația cu receptori hormonali pozitivi care aveau mai puțin de un an de la finalizarea tratamentului cu trastuzumab</b>				
	Nerlynx (N=671)	Placebo (N=668)	Risc relativ (ÎI 95 %) <sup>4</sup>	Valoare p <sup>5</sup>
Supraviețuirea fără semne de boală invazivă	95,3	90,9	0,50 (0,31, 0,78)	0,003
Supraviețuirea fără semne de boală, inclusiv carcinom ductal <i>in situ</i>	95,3	90,1	0,45 (0,28, 0,71)	<0,001
Supraviețuirea fără semne de boală la distanță	96,1	93,0	0,53 (0,31, 0,88)	0,015
Durata de timp până la apariția recurenței	96,3	93,3	0,53 (0,30, 0,89)	0,018
Recurență la nivelul SNC	0,34	1,01	–	0,189

SNC = sistemul nervos central.

<sup>1</sup> Ratele de supraviețuire fără evenimente pentru toate criteriile finale de evaluare, cu excepția recurenței la nivelul SNC pentru care se raportează incidența cumulativă.

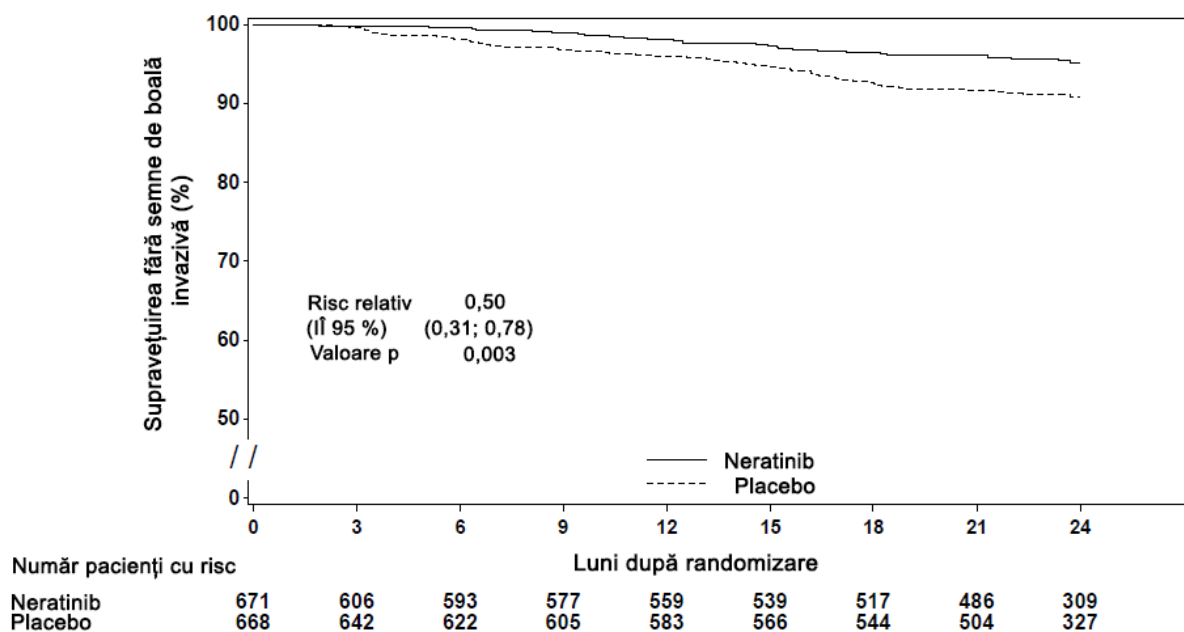
<sup>2</sup> Modelul Cox de risc proporțional stratificat

<sup>3</sup> Test log rank bilateral stratificat pentru toate criteriile finale de evaluare, cu excepția recurenței la nivelul SNC pentru care s-a utilizat metoda Gray.

<sup>4</sup> Modelul Cox de risc proporțional nestratificat

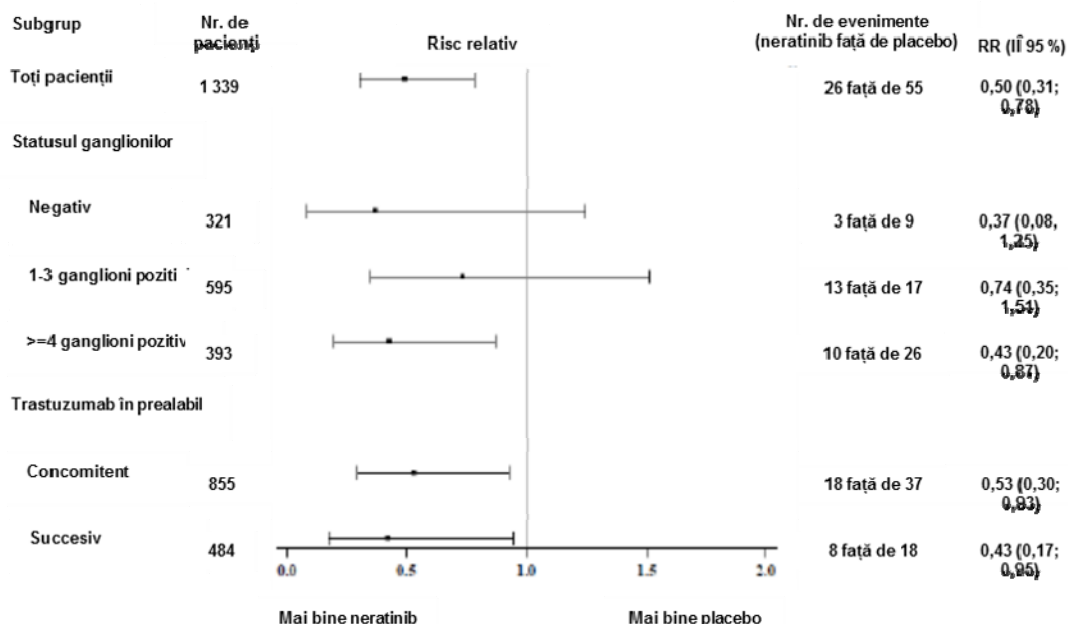
<sup>5</sup> Test log rank bilateral nestratificat pentru toate criteriile finale de evaluare, cu excepția recurenței la nivelul SNC pentru care s-a utilizat metoda Gray.

**Figura 1: Grafic Kaplan-Meier privind supraviețuirea fără semne de boală invazivă—populația cu receptori hormonali pozitivi care avea mai puțin de un an de la finalizarea tratamentului cu trastuzumab**



Pentru pacienții cu receptori hormonali pozitivi, care aveau mai puțin de un an de la finalizarea tratamentului cu trastuzumab, beneficiul relativ al tratamentului cu Nerlynx în cadrul subgrupurilor prespecificate de pacienți este prezentat în figura 2.

**Figura 2: Pacienți cu receptori hormonali pozitivi, care aveau mai puțin de un an de la finalizarea tratamentului cu trastuzumab supraviețuirea fără semne de boală invazivă pe subgrup de pacienți**



*Notă: Pacienții (n = 30) care au avut o stare nodală necunoscută nu sunt afișați, deoarece RR nu a putut fi estimată.*

La pacienții care aveau receptori hormonali negativi, indiferent de perioada de timp de la terapia cu trastuzumab, riscul relativ pentru iDFS la 2 ani a fost de 0,94, cu ÎI 95 % (0,61, 1,46). La această populație, eficacitatea nu a fost demonstrată.

Aproximativ 75 % din pacienți și-au dat din nou consimțământul pentru o urmărire extinsă după cele 24 de luni. Observațiile cu date lipsă au fost cenzurate la ultima dată de evaluare. Cu toate că beneficiul tratamentului cu Nerlynx față de placebo s-a menținut după cinci ani, dimensiunea efectului nu poate fi estimată cu certitudine.

Perioada de urmărire mediană a SG pentru populațiile ITT a fost de 8,06 ani, 8,03 ani în grupul tratat cu neratinib și 8,10 ani în grupul tratat cu placebo, cu un total de 1542 (54,3 %) pacienți a căror supraviețuire a fost urmărită timp de cel puțin 8 ani sau mai mult, 746 (52,5 %) în grupul tratat cu neratinib și 796 (56,1 %) în grupul tratat cu placebo. Numărul deceselor a fost de 264 (9,3 %), dintre care 127 (8,9 %) pacienți tratați cu neratinib și 137 (9,6 %) pacienți tratați cu placebo. La o urmărire mediană de 8,06 ani, nu au existat diferențe semnificative statistic în supraviețuirea globală între grupul tratat cu Nerlynx și cel tratat cu placebo [RR 0,96 (Î 95 % : 0,75, 1,22)] în populația ITT.

Pentru pacienții cu receptori hormonali pozitivi, care aveau mai puțin de un an de la finalizarea tratamentului cu trastuzumab, urmărirea mediană a fost de 8,0 ani în grupul tratat cu neratinib și 8,1 ani în grupul tratat cu placebo, cu un total de 1339 (47,1 %) pacienți a căror supraviețuire a fost urmărită timp de 8 ani sau mai mult, 671 (23,6 %) în grupul tratat cu neratinib și 668 (23,5 %) în grupul tratat cu placebo. În această sub-populație, numărul deceselor a fost de 55 (8,2 %) dintre pacienții tratați cu neratinib și 68 (10,2 %) dintre pacienții tratați cu placebo [RR 0,83 (Î 95 %, 0,58, 1,18)].

### Copii și adolescenți

Agencia Europeană pentru Medicamente a acordat o derogare de la obligația de depunere a rezultatelor studiilor la toate subgrupele de copii și adolescenți în tratamentul cancerului de sân.

## **5.2 Proprietăți farmacocinetice**

Bilanțul masic după administrarea orală a unei doze unice de 200 mg de neratinib a fost studiat la șase subiecți sănătoși.

### Absorbție

După administrarea orală a 240 mg de neratinib, absorbția a fost lentă și concentrațiile plasmatice maxime de neratinib au apărut la aproximativ 7 ore după administrare. O doză unică de 240 mg de neratinib luată cu alimente a crescut  $C_{max}$  și ASC cu aproximativ 17 % și, respectiv, 13 %, comparativ cu administrarea în stare de repaus alimentar. O doză unică orală de 240 mg de neratinib luată cu o masă bogată în grăsimi a crescut atât  $C_{max}$ , cât și ASC cu aproximativ 100 %. Într-un studiu de echilibru al maselor, recuperarea totală (excreție urinară și prin materiile fecale) a neratinibului intact și metabolizilor demonstrează că cantitatea absorbită de neratinib este de cel puțin 10 % și de cel mult de 20 %. În plus, predicțiile bazate pe modele au sugerat o cantitate totală de absorbție din intestin (fa) de 26 %. Solubilitatea neratinibului *in vitro* este dependentă de pH. Tratamentul cu substanțe care cresc pH-ul gastrointestinal pot scădea absorbția de neratinib, prin urmare, să reducă expunea sistemică.

### Distribuție

Legarea neratinibului de proteinele plasmatice umane, inclusiv legarea covalentă de albumina serică umană (HSA), a fost mai mare de 98 % și independentă de concentrația neratinibului testat.

Neratinibul se leagă preponderent de HSA și de alfa-1 acid glicoproteina umană (AAG). Legarea metabolitului principal M6 de proteinele din plasma umană a fost mai mare de 99 % și independentă de concentrațiile testate de M6.

Studiile *in vitro* au demonstrat că neratinibul este un substrat pentru P-glicoproteina (P-gp) (vezi pct. 4.2, pct. 4.3, pct. 4.4 și pct. 4.5) și BCRP. Studiile *in vitro* au demonstrat că neratinibul și metabolitul său principal M6 nu sunt substraturi ai transportatorilor de captare hepatică OATP1B1\*1a și OATP1B3 la 10  $\mu$ M.

### Metabolizare

Neratinibul este metabolizat în principal în microzomiile hepatice de CYP3A4 și într-o mai mică măsură de flavin monooxigenaza (FMO).

Stabilirea preliminară a profilurilor metaboliților din plasma umană indică faptul că după administrarea orală, neratinibul suferă o metabolizare oxidativă prin intermediul CYP3A4. Metaboliții circulanți includ N-oxid de piridină neratinib (M3), N-desmetil neratinib (M6), N-oxid de dimetilamină neratinib (M7) și urme de N-oxid hidroxineratinib și bis-N-oxid neratinib (M11). Neratinibul reprezintă componenta cea mai importantă din plasmă și dintre, metaboliții circulanți (M2, M3, M6, M7 și M11), niciunul nu depășește 8 % expunere totală la neratinib și metaboliți după administrarea orală a neratinibului. Metaboliții neratinibului M3, M6, M7 și M11 s-au dovedit a avea potențe similare neratinibului fie în testele enzimaticice *in vitro* (teste de legare), fie în testele celulare împotriva celulelor care exprimau ERBB1, ERBB2 (HER2) și ERBB4.

Pe baza expunerilor la starea de echilibru, neratinib furnizează o activitate farmacologică majoritară de (73 %), 20 % din expunerea la M6, 6 % furnizat de M3 și o contribuție neglijabilă (<1 %) din M7 și M11 ASC.

### Eliminare

În urma dozelor unice de neratinib, timpul mediu aparent de înjumătățire plasmatică prin eliminare a neratinibului la pacienți a fost de 17 ore.

### Excreția neratinibului se realizează în principal prin intermediul materiilor fecale

După administrarea unei doze unice marcate radioactiv de 240 mg de neratinib soluție orală, 95,5 % și 0,96 % din doza administrată a fost recuperată în materiile fecale și, respectiv, urină.

Excreția a fost rapidă și completă, cu recuperarea majorității dozei în materiile fecale în decurs de 48 de ore, 96,5 % din radioactivitatea totală fiind recuperată în excreții după 8 zile.

Neratinibul neschimbat a fost cea mai abundentă specie în excreții, reprezentând 62,1 % din doza totală recuperată în excreții. Cei mai abundenți metaboliți recuperați în materiile fecale au fost M6 (19,7 % din doza administrată), urmat de M2, M3 și M7, toți fiind sub 10 % din doza administrată.

### Interacțiunile dintre medicamente

#### *Efectul inductorului CYP3A4/P-gp asupra neratinibului*

După administrarea concomitentă a 240 mg de neratinib cu doze repetate de 600 mg de rifampicină, un inductor puternic al CYP3A4/P-gp, expunerile la neratinib au scăzut semnificativ cu 76 % și 87 % pentru  $C_{max}$  și ASC respectiv comparativ cu administrarea de neratinib în monoterapie (vezi pct. 4.3 și pct. 4.5).

#### *Efectul inhibitorului CYP3A4/P-gp asupra neratinibului*

Administrarea concomitentă a unei singure doze orale de 240 mg de neratinib în prezența ketoconazolului (400 mg o dată pe zi timp de 5 zile), un inhibitor puternic al CYP3A4/P-gp, a crescut expunerea sistemică la neratinib cu 3,2 și de 4,8 ori pentru  $C_{max}$  și ASC respectiv comparativ cu neratinib administrat în monoterapie.

Predicțiile bazate pe modele au sugerat că administrarea concomitentă a unei singure doze orale de 240 mg de neratinib în prezența fluconazolului (200 mg o dată pe zi timp de 8 zile), un inhibitor moderat al CYP3A4, a crescut expunerea sistemică la neratinib cu 1,3 și de 1,7 ori pentru  $C_{max}$  și ASC comparativ cu neratinib administrat în monoterapie.

Predicțiile bazate pe modele au sugerat că administrarea concomitentă a unei singure doze orale de 240 mg de neratinib în prezența verapamilului (120 mg de două ori pe zi timp de 8 zile), un inhibitor moderat al CYP3A4/puternic P-gp a crescut expunerea sistemică la neratinib cu 3,0 și de 4,0 ori pentru  $C_{max}$  și ASC comparativ cu neratinib administrat în monoterapie (vezi pct. 4.2, pct. 4.4 și pct. 4.5).



#### *Efectul modificatorilor de pH gastric asupra neratinibului*

Administrarea concomitentă de lansoprazol sau ranitidină (1x300 mg) cu o singură doză de 240 mg de neratinib voluntarilor sănătoși a dus la scăderea expunerii la neratinib cu aproximativ 70 % și respectiv 50 %. Magnitudinea interacțiunii de ranitidină cu neratinib ASC a fost redusă cu aproximativ 25 %, prin eşalonarea administrării de ranitidină (2x150 mg) la 2 ore după administrarea de neratinib (vezi pct. 4.2, pct. 4.4 și pct. 4.5).

#### *Efectul altor tratamente asupra neratinibului*

Nu s-au observat interacțiuni semnificative clinic între medicamente pentru neratinib atunci când a fost administrat concomitent cu capecitabină, paclitaxel, trastuzumab, vinorelbina sau antidiareice (loperamidă) (vezi pct. 4.5).

#### *Efectul neratinibului asupra substraturilor CYP*

Neratinib și metabolitul M6 nu au reprezentat inhibitori puternici direcți ai CYP1A2, 2A6, 2B6, 2C8, 2C9, 2D6 sau 3A4. Inhibarea dependentă de timp a CYP3A4 și CYP2B6 de către neratinib și M6 nu a putut fi exclusă.

Neratinib nu a indus CYP1A2, 2B6, 2C9 sau 3A4.

#### *Efectul neratinibului asupra transportatorilor*

Nu a existat o inhibare relevantă din punct de vedere clinic a activității transportoare de eflux BSEP uman *in vitro*, cu o valoare IC<sub>50</sub> raportată de > 10 μM. Neratinib la valoarea de 10 μM se pare că inhibă transportorul de eflux BCRP, care ar putea fi relevant din punct de vedere clinic la nivel intestinal (vezi pct. 4.5).

În studiile *in vitro* neratinibul a constituit un inhibitor al transportatorilor de eflux P-glicoproteină (P-gp), ceea ce a fost confirmat ulterior într-un studiu clinic. Doze orale administrate repetat de neratinib de 240 mg au crescut expunerile la digoxină (creștere de 54 și 32 % în C<sub>max</sub> și respectiv ASC), fără impact asupra nivelului clearance-ului său renal (vezi pct. 4.4 și pct. 4.5).

Neratinib nu a produs nicio activitate inhibitorie față de transportatorii de captare OATP1B1\* 1a, OATP1B3, OAT1, OAT3 și OCT2 cu valorile IC<sub>50</sub> raportate de > 10 μM. Neratinib a produs o activitate inhibitorie în transportorul de captare OCT1 cu o valoare IC<sub>50</sub> de 2,9 μM.

### Grupe speciale de pacienți

#### *Insuficiență renală*

Nu s-au efectuat studii farmacocinetice pe pacienți cu insuficiență renală sau care efectuează ședințe de dializă. Modelul farmacocinetic populațional a evidențiat faptul că clearance-ul creatininei nu explică variabilitatea între pacienți, în consecință, nu se recomandă modificări ale dozei pentru pacienții cu insuficiență renală ușoară până la moderată (vezi pct. 4.2 și pct.4.4).

#### *Insuficiență hepatică*

Neratinibul este metabolizat preponderent la nivelul ficatului. La subiecții cu insuficiență hepatică preexistentă (Child Pugh clasa C) fără cancer, clearance-ul neratinibului s-a redus cu 36 % și expunerea la neratinib a crescut de aproximativ 3 ori comparativ cu voluntarii sănătoși (vezi pct. 4.2 și pct. 4.3)

### **5.3 Date preclinice de siguranță**

Reacțiile adverse neobservate în studiile clinice, dar semnalate la animale la niveluri de expunere similare cu cele clinice și cu posibilă relevanță pentru utilizarea clinică, au fost următoarele:

#### Carcinogeneză, mutageneză

Nerlynx nu a fost nici clastogen, nici mutagen în cadrul bateriei standard de studii de genotoxicitate.

Metaboliții neratinibului M3, M6, M7 și M11 sunt negativi în bateria standard de studii de genotoxicitate *in vitro*.

Un studiu de carcinogenitate cu durată de 6 luni pe șoareci transgenici Tg.rasH2 și datele obținute după 2 ani de la șobolani nu au prezentat semne de potențial carcinogen.

#### Toxicitate pentru reproducere

La iepuri, nu au existat efecte asupra împerecherii sau a capacității animalelor de a rămâne gestante, dar letalitatea embrio-fetală și anomaliile morfologice fetale (de exemplu, cap în formă de cupolă, dilatarea ventriculelor cerebrale și fontanele anterioare diforme și fontanele anterioare și/sau posterioare mărite) au fost observate la doze care pot fi considerate relevante din punct de vedere clinic.

## **6. PROPRIETĂȚI FARMACEUTICE**

### **6.1 Lista excipienților**

#### Nucleul comprimatului

Manitol (E421)

Celuloză microcristalină

Crospovidonă

Povidonă

Dioxid de siliciu coloidal anhidru

Stearat de magneziu

#### Film

Alcool polivinilic

Dioxid de titan (E171)

Macrogol

Talc

Oxid roșu de fer (E172)

### **6.2 Incompatibilități**

Nu este cazul.

### **6.3 Perioada de valabilitate**

3 ani.

### **6.4 Precauții speciale pentru păstrare**

A se păstra flaconul bine închis pentru a fi protejat de umiditate.

Acest medicament nu necesită condiții speciale de temperatură pentru păstrare.

### **6.5 Natura și conținutul ambalajului**

Flacon rotund de 60 ml, de culoare albă, din polietilenă de înaltă densitate (HDPE), cu sistem de închidere securizat pentru copii și cu folie interioară de protecție.

În fiecare flacon împreună cu comprimatele este inclus un recipient desicant din HDPE care conține 1 g de silicagel.

Fiecare flacon conține 180 de comprimate.

## **6.6 Precauții speciale pentru eliminarea reziduurilor**

Orice medicament neutilizat sau material rezidual trebuie eliminat în conformitate cu reglementările locale.

## **7. DEȚINĂTORUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

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

## **8. NUMĂRUL (NUMERELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

EU/1/18/1311/001

## **9. DATA PRIMEI AUTORIZĂRI SAU A REÎNNOIRII AUTORIZAȚIEI**

Data primei autorizări: 31 august 2018

## **10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI**

Informații detaliate privind acest medicament sunt disponibile pe site-ul Agenției Europene pentru Medicamente <http://www.ema.europa.eu>.

## **ANEXA II**

- A. PRODUCĂTORUL RESPONSABIL PENTRU ELIBERAREA SERIILOR DE PRODUS**
- B. CONDIȚII SAU RESTRICȚII PRIVIND FURNIZAREA ȘI UTILIZAREA**
- C. ALTE CONDIȚII ȘI CERINȚE ALE AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**
- D. CONDIȚII SAU RESTRICȚII PRIVIND UTILIZAREA SIGURĂ ȘI EFICACE A MEDICAMENTULUI**

## **A. FABRICANTUL RESPONSABIL PENTRU ELIBERAREA SERIEI**

### Numele și adresa fabricantului responsabil pentru eliberarea seriei

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

## **B. CONDIȚII SAU RESTRICȚII PRIVIND FURNIZAREA ȘI UTILIZAREA**

Medicament eliberat pe bază de prescripție medicală restrictivă (vezi anexa I: Rezumatul caracteristicilor produsului, pct. 4.2.).

## **C. ALTE CONDIȚII ȘI CERINȚE ALE AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

### **• Rapoartele periodice actualizate privind siguranța**

Cerințele pentru depunerea rapoartelor periodice actualizate privind siguranța pentru acest medicament sunt prezentate în lista de date de referință și frecvențe de transmitere la nivelul Uniunii (lista EURD), menționată la articolul 107c alineatul (7) din Directiva 2001/83/CE și orice actualizări ulterioare ale acestora publicate pe portalul web european privind medicamentele.

Deținătorul autorizației de punere pe piață trebuie să depună primul raport periodic actualizat privind siguranța pentru acest medicament în decurs de 6 luni după autorizare.

## **D. CONDIȚII SAU RESTRICȚII CU PRIVIRE LA UTILIZAREA SIGURĂ ȘI EFICACE A MEDICAMENTULUI**

### **• Planul de management al riscului (PMR)**

Deținătorul autorizației de punere pe piață se angajează să efectueze activitățile și intervențiile de farmacovigilență necesare detaliate în PMR-ul aprobat și prezentat în modulul 1.8.2 al autorizației de punere pe piață și orice actualizări ulterioare aprobate ale PMR-ului.

O versiune actualizată a PMR trebuie depusă:

- la cererea Agenției Europene pentru Medicamente;
  - la modificarea sistemului de management al riscului, în special ca urmare a primirii de informații noi care pot duce la o schimbare semnificativă a raportului beneficiu/risc sau ca urmare a atingerii unui obiectiv important (de farmacovigilență sau de reducere la minimum a riscului).
- ### **• Măsuri suplimentare de reducere la minimum a riscului**

Înainte de lansarea Nerlynx în fiecare stat membru, deținătorul autorizației de punere pe piață (DAPP) trebuie să se pună de acord cu autoritatea națională competentă asupra conținutului și formatului programului educațional, inclusiv a mediilor de comunicare, a modalităților de distribuție și a oricăror alte aspecte ale programului.

DAPP se va asigura că în fiecare stat membru în care este comercializat Nerlynx, toți profesioniștii din domeniul sănătății care se preconizează că vor prescrie/distribui Nerlynx, precum și toți pacienții/îngrijitorii care se preconizează că vor utiliza Nerlynx, vor avea acces la/li se va furniza următorul pachet educațional:

- material educațional pentru medici;
- pachet cu informații pentru pacienți.

**Pachetul educațional pentru medici** trebuie să conțină:

- rezumatul caracteristicilor produsului;
- ghidul pentru profesioniștii din domeniul sănătății;
- material educațional pentru pacienți.
- **Ghidul pentru profesioniștii din domeniul sănătății** va cuprinde următoarele elemente cheie:
  - denumirea medicamentului, substanța activă și indicația aprobată pentru medicament;
  - informații relevante despre motivul de îngrijorare privind siguranța „Toxicitate gastrointestinală (diaree)” (de exemplu, gravitate, severitate, frecvență, timp până la debut, durată, reversibilitatea reacțiilor adverse, după caz);
  - detalii privind populația cu risc crescut din cauza motivului de îngrijorare privind siguranța;
  - mesaje cheie care trebuie transmise pacienților prin care să fie consiliați cum să prevină și să minimizeze toxicitatea gastrointestinală prin monitorizarea și abordarea terapeutică adecvate:
    - tratamentul profilactic cu medicamente antidiareice;
    - modificări ale regimului alimentar;
    - modificarea dozei (cu recomandări de ajustare a dozelor)/întreruperea tratamentului;
  - importanța înmânării materialului educațional pacienților/îngrijitorilor la sfârșitul consilierii;
  - mențiuni privind importanța raportării reacțiilor adverse la medicament.

➤ **Materialul educațional pentru pacienți:**

Pachetul cu informații pentru pacienți trebuie să conțină:

- prospectul cu informații pentru pacienți;
- un ghid de tratament pentru pacient/îngrijitor;
- „Jurnalul meu de tratament”.

**Ghidul pentru pacient/îngrijitor** va conține următoarele mesaje cheie (într-un limbaj accesibil):

- denumirea medicamentului, substanța activă și indicația aprobată pentru medicament;
- informații relevante privind toxicitatea gastrointestinală (diaree) [de exemplu, detalierea semnelor și simptomelor (gravitate, severitate, frecvență, timp până la debut, durată, riscuri și consecințe)];

- mesaje cheie despre cum să fie prevenită și minimizată toxicitatea gastrointestinală prin monitorizarea (cu trimitere la jurnalul de tratament) și abordarea terapeutică adecvate:
  - tratamentul profilactic cu medicamente antidiareice;
  - modificări ale regimului alimentar;
  - când trebuie alertați profesioniștii din domeniul sănătății și importanța acestei alerte pentru ajustările ulterioare ale tratamentului;
- mențiuni privind importanța citirii prospectului;
- mențiuni privind importanța raportării reacțiilor adverse la medicament.

**ANEXA III**  
**ETICHETARE ȘI PROSPECT**



## **A. ETICHETAREA**

**INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL SECUNDAR ȘI AMBALAJUL PRIMAR**

**CUTIE ȘI FLACON**

**1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI**

Nerlynx 40 mg comprimate filmate  
neratinib

**2. DECLARAREA SUBSTANȚEI(SUBSTANȚELOR) ACTIVE**

Fiecare comprimat filmat conține maleat de neratinib echivalentul a 40 mg de neratinib.

**3. LISTA EXCIPIENȚILOR**

**4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL**

180 comprimate

**5. MODUL ȘI CALEA DE ADMINISTRARE**

A se citi prospectul înainte de utilizare.  
Administrare orală.

**6. ATENȚIONARE SPECIALĂ PRIVIND FAPTUL CĂ MEDICAMENTUL NU TREBUIE PĂSTRAT LA VEDEREA ȘI ÎNDEMÂNA COPIILOR**

A nu se lăsa la vederea și îndemâna copiilor.

**7. ALTĂ(E) ATENȚIONARE(ĂRI) SPECIALĂ(E), DACĂ ESTE(SUNT) NECESARĂ(E)**

A nu se înghiți desicantul.

**8. DATA EXPIRĂRII**

EXP

**9. CONDIȚII SPECIALE DE PĂSTRARE**

A se păstra flaconul bine închis pentru a fi protejat de umiditate.

**10. PRECAUȚII SPECIALE PRIVIND ELIMINAREA MEDICAMENTELOR NEUTILIZATE SAU A MATERIALELOR REZIDUALE PROVENITE DIN ASTFEL DE MEDICAMENTE, DACĂ ESTE CAZUL**

Orice medicament neutilizat sau material rezidual trebuie eliminat în conformitate cu reglementările locale.

**11. NUMELE ȘI ADRESA DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

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

**12. NUMĂRUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

EU/1/18/1311/001

**13. SERIA DE FABRICAȚIE**

Lot

**14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE**

**15. INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE**

**16. INFORMAȚII ÎN BRAILLE**

Cutie  
nerlynx 40 mg

**17. IDENTIFICATOR UNIC – COD DE BARE BIDIMENSIONAL**

Cutie  
Cod de bare bidimensional care conține identificatorul unic.

**18. IDENTIFICATOR UNIC - DATE LIZIBILE PENTRU PERSOANE**

Cutie  
PC:  
SN:  
NN:

## **B. PROSPECTUL**

## Prospect: Informații pentru pacient

### Nerlynx 40 mg comprimate filmate neratinib

▼ Acest medicament face obiectul unei monitorizări suplimentare. Acest lucru va permite identificarea rapidă de noi informații referitoare la siguranță. Puteți să fiți de ajutor raportând orice reacții adverse pe care le puteți avea. Vezi ultima parte de la pct. 4 pentru modul de raportare a reacțiilor adverse.

#### **Citiți cu atenție și în întregime acest prospect înainte de a începe să luați acest medicament deoarece conține informații importante pentru dumneavoastră.**

- Păstrați acest prospect. S-ar putea să fie necesar să-l recitiți.
- Dacă aveți orice întrebări suplimentare, adresați-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului.
- Acest medicament a fost prescris numai pentru dumneavoastră. Nu trebuie să-l dați altor persoane. Le poate face rău, chiar dacă au aceleași semne de boală ca dumneavoastră.
- Dacă manifestați orice reacții adverse, adresați-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului. Acestea includ orice posibile reacții adverse nementionate în acest prospect. Vezi pct. 4.

#### **Ce găsiți în acest prospect**

1. Ce este Nerlynx și pentru ce se utilizează
2. Ce trebuie să știți înainte să luați Nerlynx
3. Cum să luați Nerlynx
4. Reacții adverse posibile
5. Cum se păstrează Nerlynx
6. Conținutul ambalajului și alte informații

#### **1. Ce este Nerlynx și pentru ce se utilizează**

##### **Ce este Nerlynx**

Nerlynx conține substanța activă neratinib. Aceasta face parte din clasa de medicamente numite „inhibitori ai tirozin-kinazei” utilizate pentru blocarea celulelor canceroase și pentru tratarea cancerului de sân.

##### **Pentru ce se utilizează Nerlynx**

Nerlynx se utilizează pentru pacienții care au cancer de sân în stadiu incipient care:

- are receptor hormonal pozitiv (HR pozitiv) și receptorul 2 al factorului de creștere epidermal uman pozitiv (HER2 pozitiv), și
- a fost tratat anterior cu un alt medicament numit „trastuzumab”.

„Receptorul HER2” este o proteină care se află pe suprafața celulelor din organism. Acesta ajută la controlarea modului în care se dezvoltă celulele sănătoase din sân. În cancerul de sân HER2 pozitiv, celulele canceroase au pe suprafață o cantitate mare de receptori HER2. Acest lucru are ca rezultat diviziunea și dezvoltarea rapidă a celulelor canceroase. „Receptorii hormonal” sunt, de asemenea, proteine care se manifestă în interiorul celulelor anumitor țesuturi specifice. Estrogenii și progesteronul se leagă de aceste proteine și reglează activitatea celulară. În cancerul de sân HR pozitiv, diviziunea și dezvoltarea celulelor tumorale pot fi amplificate de estrogeni și/sau de progesteron.

Înainte de utilizarea Nerlynx, cancerul dumneavoastră trebuie să fi fost testat pentru a se dovedi că este HR pozitiv și HER2 pozitiv. De asemenea, trebuie să fi fost tratat anterior cu trastuzumab.

##### **Cum acționează Nerlynx**

Nerlynx acționează prin blocarea receptorilor HER2 de pe celulele canceroase. Acest lucru ajută la oprirea diviziunii și dezvoltării celulelor.

## 2. Ce trebuie să știți înainte să luați Nerlynx

### Nu luați Nerlynx

- dacă sunteți alergică la neratinib sau la oricare dintre celelalte componente ale acestui medicament (enumerare la pct. 6),
- dacă aveți probleme de ficat severe,
- dacă luați rifampicină (un medicament pentru tuberculoză TBC),
- dacă luați carbamazepină sau fenitoină (medicamente pentru convulsii),
- dacă luați sunătoare (produs din plante pentru depresie).

### Atenționări și precauții

Înainte să utilizați Nerlynx, adresați-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului:

### Când începeți tratamentul cu Nerlynx, trebuie să luați un medicament antidiareic

Nerlynx poate cauza diaree într-un stadiu incipient al tratamentului. Trebuie să luați un medicament antidiareic pentru ca diareea să nu devină severă și pentru a preveni deshidratarea în timpul tratamentului cu Nerlynx.

### Analize și controale pentru probleme cu ficatul

Nerlynx poate cauza modificări ale funcției ficatului – acestea apar în analizele de sânge. Înainte de a începe tratamentul cu Nerlynx și pe durata tratamentului, medicul dumneavoastră va efectua analize de sânge. Medicul dumneavoastră va opri tratamentul cu Nerlynx dacă analizele cu privire la funcția ficatului indică probleme severe.

### Copii și adolescenți

A nu se utiliza la copii și adolescenți cu vârsta sub 18 ani. Siguranța și eficacitatea Nerlynx nu au fost studiate la această categorie de vârstă.

### Nerlynx împreună cu alte medicamente

Spuneți medicului dumneavoastră sau farmacistului dacă luați, ați luat recent sau s-ar putea să luați orice alte medicamente. Acest lucru este necesar pentru că Nerlynx poate afecta modul în care acționează alte medicamente. De asemenea, alte medicamente pot afecta modul de acțiune al Nerlynx.

În special, spuneți medicului dumneavoastră sau farmacistului dacă luați oricare dintre următoarele medicamente:

- rifampicină - un medicament pentru tuberculoză
- carbamazepină, fenobarbital sau fenitoină - medicamente pentru convulsii
- sunătoare - un produs din plante pentru depresie
- ketoconazol, voriconazol, itraconazol sau fluconazol – medicamente pentru infecții fungice;
- eritromicină sau claritromicină – medicamente pentru infecții bacteriene
- inhibitori de protează – medicamente antivirale
- nefazodonă - un medicament pentru tratarea depresiei
- diltiazem sau verapamil – medicamente pentru tensiune arterială mare și durere în piept
- dabigatran sau digoxină – un medicament pentru probleme ale inimii
- rosuvastatină - un medicament pentru tratarea colesterolului ridicat
- irinotecan – un medicament utilizat în cancerul colorectal
- sulfasalazină - un medicament antiinflamator intestinal
- medicamente pentru probleme cu stomacul, cum sunt:
  - lansoprazol, omeprazol sau medicamente similare numite „inhibitori ai pompei de protoni” sau IPP sunt contraindicate
  - ranitidină, cimetidină sau medicamente similare numite „antagoniști ai receptorului H<sub>2</sub>”. - Neratinib trebuie luat la 10 ore după administrarea antagonistului receptorului H<sub>2</sub> și cu cel puțin 2 ore înaintea următoarei doze de antagonist al receptorului H<sub>2</sub>
  - medicamente antiacide – doza de medicament antiacid și doza de Nerlynx trebuie administrate separat la un interval de cel puțin 3 ore.

Dacă oricare dintre situațiile de mai sus se aplică în cazul dumneavoastră (sau dacă nu sunteți sigur), adresați-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului înainte să luați Nerlynx.

### **Nerlynx împreună cu alimente și băuturi**

Nu consumați grepfrut sau rodie în timp ce luați Nerlynx – aceasta presupune să nu mâncați, să nu beți suc sau să nu luați un supliment care ar putea să le conțină. Aceasta din cauza faptului că aceste fructe pot interacționa cu Nerlynx și poate afecta modul în care acționează medicamentul.

### **Sarcina**

Dacă sunteți gravidă, înainte de a vă administra acest medicament, medicul va evalua beneficiul potențial pentru dumneavoastră și riscul pentru făt. Dacă rămâneți gravidă în timp ce luați acest medicament, medicul va evalua beneficiul potențial pentru dumneavoastră și riscul pentru făt în cazul continuării tratamentului cu acest medicament.

### **Contracepția**

Femeile care pot rămâne gravide trebuie să utilizeze o metodă contraceptivă eficace, inclusiv o metodă de barieră:

- cât timp iau Nerlynx și
- timp de o lună după terminarea tratamentului.

Bărbații trebuie să utilizeze o metodă contraceptivă de barieră eficace, cum este un prezervativ:

- cât timp iau Nerlynx și
- timp de trei luni după terminarea tratamentului.

### **Alăptarea**

Dacă alăptați sau intenționați să alăptați, adresați-vă medicului dumneavoastră înainte de a lua Nerlynx, întrucât cantități mici din acest medicament pot trece în laptele matern. Medicul va discuta cu dumneavoastră beneficiile și riscurile asociate cu administrarea Nerlynx în această perioadă.

### **Conducerea vehiculelor și folosirea utilajelor**

Nerlynx are influență mică sau moderată asupra capacității de a conduce vehicule și de a folosi utilaje. Reacțiile adverse asociate cu Nerlynx (de exemplu, deshidratare și amețeală determinate de diaree, oboseală și leșin) pot afecta realizarea acțiunilor care necesită aptitudini de judecată, motrice sau cognitive.

## **3. Cum să luați Nerlynx**

Luați întotdeauna acest medicament exact așa cum v-a spus medicul dumneavoastră. Discutați cu medicul dumneavoastră sau cu farmacistul dacă nu sunteți sigur.

### **Cât Nerlynx trebuie să luați**

Doza recomandată de Nerlynx este de 6 comprimate o dată pe zi (în total 240 mg).

- Luați comprimatele cu alimente. Nu le sfărâmați sau dizolvați. Nu înghițiți desicantul.
- Luați toate comprimatele cu apă, aproximativ la aceeași oră în fiecare zi, de preferință dimineața.

Ciclul de tratament are durata de un an.

### **Când începeți tratamentul cu Nerlynx, trebuie să luați un medicament antidiareic**

Nerlynx poate cauza diaree într-un stadiu incipient al tratamentului, exceptând cazul în care se ia un medicament antidiareic pentru a preveni sau a reduce diareea. Diareea apare de obicei la începutul tratamentului cu Nerlynx și poate fi severă, producând deshidratare.

- Începeți să luați medicamentul antidiareic împreună cu prima doză de Nerlynx.
- Medicul dumneavoastră vă va spune cum să luați medicamentul antidiareic.

- Continuați să luați medicamentul antidiareic pe parcursul primei sau primelor două luni de tratament cu Nerlynx. Medicul dumneavoastră vă va spune, după primele două luni, dacă trebuie să continuați să luați medicamentul antidiareic pentru a controla diareea.
- De asemenea, medicul dumneavoastră vă va spune dacă trebuie să modificați doza de Nerlynx din cauza diareii.

**Dacă luați mai mult Nerlynx decât trebuie,** contactați imediat un medic sau un spital. Luați cutia de medicamente cu dumneavoastră.

Unele reacții adverse asociate cu administrarea a mai mult Nerlynx decât trebuie sunt: diaree, greață, vărsături și deshidratare.

#### **Dacă uitați să luați Nerlynx**

- Dacă ați uitat să luați o doză, așteptați ziua următoare înainte de a lua următoarea doză.
- Nu luați o doză dublă pentru a compensa doza uitată.

#### **Dacă încetați să luați Nerlynx**

- Nu încetați să luați Nerlynx fără a discuta cu medicul dumneavoastră.

Dacă aveți orice întrebări suplimentare cu privire la acest medicament, adresați-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului.

## **4. Reacții adverse posibile**

Ca toate medicamentele, acest medicament poate provoca reacții adverse, cu toate că nu apar la toate persoanele. Următoarele reacții adverse pot apărea la administrarea acestui medicament:

### **Diaree**

Nerlynx poate cauza diaree într-un stadiu incipient al tratamentului, exceptând cazul în care se iau medicamente antidiareice pentru a preveni sau reduce diareea. Diareea poate fi severă și vă puteți deshidrata. Vezi pct. 3 pentru informații suplimentare despre medicamentul antidiareic pe care trebuie să îl luați în același timp cu Nerlynx.

### **Adresați-vă medicului dumneavoastră dacă:**

- aveți diaree persistentă – vă poate recomanda cum să vă controlați diareea;
- vă simțiți amețit sau slăbit din cauza diareii – ca alternativă, mergeți imediat la spital.

### **Probleme cu ficatul**

Nerlynx poate cauza modificări ale funcției ficatului – acestea apar în analizele de sânge. Puteți prezenta sau nu semne sau simptome de probleme cu ficatul (de exemplu, piele și/sau ochi galbeni, urină de culoare închisă sau scaune de culoare deschisă). Înainte de a începe tratamentul cu Nerlynx și pe durata tratamentului, medicul dumneavoastră va efectua analize de sânge. Medicul dumneavoastră va opri tratamentul cu Nerlynx dacă analizele cu privire la funcția ficatului indică probleme severe.

### **Alte reacții adverse**

Spuneți medicului dumneavoastră sau farmacistului dacă observați oricare dintre următoarele efecte secundare:

**Foarte frecvente:** pot afecta mai mult de 1 persoană din 10

- diaree
- dureri de stomac, senzație de rău sau stare de rău, scăderea poftei de mâncare;
- uscăciunea sau inflamarea gurii, inclusiv bășici sau ulcerații în interiorul gurii;
- erupție trecătoare pe piele;
- spasme sau crampe musculare;
- stare de oboseală accentuată.



**Frecvente:** pot afecta până la 1 persoană din 10

- senzație de arsură în timpul urinării și nevoia frecventă și urgentă de a urina (pot fi simptome ale infecției la nivelul tractului urinar);
- deshidratare;
- sângerare nazală;
- ușoară deranjare la stomac;
- gură uscată;
- modificări în rezultatele analizelor de sânge pentru ficat;
- probleme cu unghiile, inclusiv despicarea unghiilor și schimbarea culorii acestora;
- piele uscată, inclusiv piele crăpată;
- modificări ale analizelor funcției renale;
- scădere în greutate.

**Mai puțin frecvente:** pot afecta până la 1 persoană din 100

- insuficiență renală;
- modificări în rezultatele analizelor de sânge pentru ficat (adică valori crescute ale bilirubinemiei)

Spuneți medicului dumneavoastră sau farmacistului dacă observați oricare dintre reacțiile adverse de mai sus.

### **Raportarea reacțiilor adverse**

Dacă manifestați orice reacții adverse, adresați-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului. Acestea includ orice posibile reacții adverse nementionate în acest prospect. De asemenea, puteți raporta reacțiile adverse direct prin intermediul **sistemului național de raportare, așa cum este menționat în [Anexa V](#)**. Raportând reacțiile adverse, puteți contribui la furnizarea de informații suplimentare privind siguranța acestui medicament.

## **5. Cum se păstrează Nerlynx**

Nu lăsați acest medicament la vederea și îndemâna copiilor.

Nu utilizați acest medicament după data de expirare înscrisă pe flacon și pe cutie după „EXP”. Data de expirare se referă la ultima zi a lunii respective.

A se păstra flaconul bine închis pentru a fi protejat de umiditate.

Acest medicament nu necesită condiții speciale de temperatură pentru păstrare.

Nu utilizați Nerlynx dacă observați semne de deteriorare ale ambalajului sau dacă există semne de folosire (de exemplu, sigiliul interior este rupt).

Nu aruncați niciun medicament pe calea apei sau a reziduurilor menajere. Întrebați farmacistul cum să aruncați medicamentele pe care nu le mai folosiți. Aceste măsuri vor ajuta la protejarea mediului.

## **6. Conținutul ambalajului și alte informații**

### **Ce conține Nerlynx**

- Substanța activă este neratinibul. Fiecare comprimat filmat conține maleat de neratinib, echivalentul a 40 mg de neratinib.
- Celelalte componente sunt:
  - Nucleul comprimatului: manitol (E421), celuloză microcristalină, crospovidonă, povidonă, dioxid de siliciu coloidal anhidru, stearat de magneziu
  - Film: alcool polivinilic, dioxid de titan (E171), macrogol, talc, oxid roșu de fier (E172)

**Cum arată Nerlynx și conținutul ambalajului**

Comprimatele filmate sunt de formă ovală, au culoarea roșie, sunt marcate cu „W104” pe una dintre fețe și sunt netede pe cealaltă față.

Comprimatele filmate de Nerlynx sunt ambalate într-un flacon rotund, de culoare albă, din polietilenă de înaltă densitate (HDPE), cu sistem de închidere securizat pentru copii și cu folie interioară de protecție cu sigiliu de siguranță. Fiecare flacon conține 180 de comprimate filmate.

În fiecare flacon împreună cu comprimatele este inclus un recipient desicant din HDPE care conține 1 g de silicagel. A nu se înghiți desicantul.

**Deținătorul autorizației de punere pe piață**

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

**Fabricantul**

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

**Acest prospect a fost revizuit în LL/AAAA****Alte surse de informații**

Informații detaliate privind acest medicament sunt disponibile pe site-ul Agenției Europene pentru Medicamente: <http://www.ema.europa.eu>.

---