

ANNEXE I

RÉSUMÉ DES CARACTÉRISTIQUES DU PRODUIT

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

Nerlynx 40 mg comprimés pelliculés

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Chaque comprimé pelliculé contient du maléate de nératinib équivalent à 40 mg de nératinib.

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Comprimé pelliculé.

Comprimé pelliculé rouge, ovale, et portant la mention « W104 » gravée sur une face. Les dimensions du comprimé sont les suivantes : 10,5 mm x 4,3 mm et une épaisseur de 3,1 mm.

4. INFORMATIONS CLINIQUES

4.1 Indications thérapeutiques

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

4.2 Posologie et mode d'administration

Le traitement par Nerlynx doit être instauré et supervisé par un médecin expérimenté dans l'administration de médicaments anticancéreux.

Posologie

La dose recommandée de Nerlynx est de 240 mg (six comprimés de 40 mg) pris par voie orale une fois par jour pendant un an sans interruption. Nerlynx doit être pris au cours d'un repas, de préférence le matin. Les patients doivent commencer le traitement dans l'année suivant la fin du traitement par trastuzumab.

Ajustements posologiques en cas d'effets indésirables

Il est recommandé d'ajuster la dose de Nerlynx en fonction de la sécurité et de la tolérance de chaque individu. La prise en charge de certains effets indésirables peut nécessiter d'interrompre l'administration de la dose et/ou de la réduire conformément à ce qui est indiqué dans les tableaux 1, 2, 3 et 4.

Nerlynx doit être arrêté chez les patients :

- dont la toxicité liée au traitement ne s'améliore pas jusqu'au grade 0-1 ;
- pour lesquels les toxicités donnent lieu à un traitement différé d'au moins trois semaines ; ou
- qui ne sont pas en mesure de tolérer une dose journalière de 120 mg.

D'autres situations cliniques peuvent donner lieu à des ajustements posologiques si cliniquement indiqué (toxicités intolérables, effets indésirables de grade 2 persistants, par exemple).

Tableau 1 : Ajustements de la dose de Nerlynx en cas d'effets indésirables

| Niveau de dose | Dose de Nerlynx |
|-----------------------------|-----------------|
| Dose initiale recommandée | 240 mg par jour |
| Première réduction de dose | 200 mg par jour |
| Deuxième réduction de dose | 160 mg par jour |
| Troisième réduction de dose | 120 mg par jour |

Tableau 2 : Ajustements de la dose de Nerlynx et prise en charge - toxicités générales*

| Sévérité de la toxicité [†] | Action |
|--------------------------------------|---|
| Grade 3 | Interrompre le traitement par Nerlynx jusqu'au retour à un grade ≤ 1 ou à l'état initial dans les trois semaines suivant l'interruption du traitement, puis reprendre le traitement par Nerlynx à la dose immédiatement inférieure. Si la toxicité de grade 3 n'est pas résolue dans les trois semaines, arrêter définitivement le traitement par Nerlynx. |
| Grade 4 | Arrêter définitivement le traitement par Nerlynx. |

* Pour la prise en charge de la diarrhée et de l'hépatotoxicité, voir les tableaux 3 et 4 ci-dessous

† Selon les critères communs de terminologie pour les effets indésirables CTCAE v4.0

Ajustements posologiques en cas de diarrhée

La prise en charge de la diarrhée requiert l'utilisation adéquate d'un médicament anti-diarrhéique, des changements de régime alimentaire et des ajustements appropriés de la dose de Nerlynx. Des lignes directrices relatives à l'ajustement des doses de Nerlynx en cas de diarrhée sont fournies dans le tableau 3.

Tableau 3 : Ajustements posologiques en cas de diarrhée

| Sévérité de la diarrhée* | Action |
|--|---|
| <ul style="list-style-type: none"> • Diarrhée de grade 1 [augmentation < 4 selles par jour depuis le début du traitement] • Diarrhée de grade 2 [augmentation de 4 à 6 selles par jour depuis le début du traitement] d'une durée < 5 jours • Diarrhée de grade 3 [augmentation ≥ 7 selles par jour depuis le début du traitement ; incontinence ; hospitalisation indiquée ; limitant les activités autonomes de la vie quotidienne] d'une durée ≤ 2 jours | <ul style="list-style-type: none"> • Ajuster le traitement anti-diarrhéique • Changements de régime alimentaire • Il convient de garantir un apport hydrique d'environ 2 litres/jour afin d'empêcher une déshydratation. • Quand retour à un grade ≤ 1 ou à l'état initial, envisager la reprise du traitement prophylactique anti-diarrhéique, si nécessaire en association avec chaque administration ultérieure de Nerlynx (voir la rubrique 4.4). |

| Sévérité de la diarrhée* | Action |
|---|---|
| <ul style="list-style-type: none"> • Tout grade s'accompagnant de complications† • Diarrhée de grade 2 d'une durée supérieure ou égale à 5 jours‡ • Diarrhée de grade 3 d'une durée de 2 jours à 3 semaines‡ | <ul style="list-style-type: none"> • Interrompre le traitement par Nerlynx • Changements de régime alimentaire • Il convient de garantir un apport hydrique d'environ 2 litres/jour afin d'empêcher une déshydratation. • En cas de retour de la diarrhée à un grade ≤ 1 au maximum après une semaine, reprendre le traitement par Nerlynx à la même dose. • En cas de retour de la diarrhée à un grade ≤ 1 après plus d'une semaine, reprendre le traitement par Nerlynx à une dose inférieure (voir le tableau 1). • Quand retour à un grade ≤ 1 ou à l'état initial, envisager la reprise du traitement prophylactique anti-diarrhéique, si nécessaire en association avec chaque administration ultérieure de Nerlynx (voir la rubrique 4.4). • Si la diarrhée de grade 3 dure plus de trois semaines, arrêter définitivement le traitement par Nerlynx. |
| <ul style="list-style-type: none"> • Diarrhée de grade 4 [conséquences menaçant le pronostic vital, nécessitant une intervention urgente] | <ul style="list-style-type: none"> • Arrêter définitivement le traitement par Nerlynx |
| <ul style="list-style-type: none"> • Réapparition d'une diarrhée \geq grade 2 à la dose de 120 mg par jour | <ul style="list-style-type: none"> • Arrêter définitivement le traitement par Nerlynx |

* Selon les critères communs de terminologie pour les effets indésirables CTCAE v4.0

† Parmi les principales complications, on retrouve notamment : une déshydratation, une fièvre, une hypotension, une insuffisance rénale ou une neutropénie de grade 3 ou 4

‡ Malgré l'administration d'un traitement médicamenteux optimal

Ajustements posologiques en cas d'hépatotoxicité

Des lignes directrices relatives à l'ajustement des doses de Nerlynx en cas de toxicité hépatique sont fournies dans le tableau 4 (voir la rubrique 4.4).

Tableau 4 : Ajustements posologiques en cas d'hépatotoxicité

| Sévérité de l'hépatotoxicité* | Action |
|---|--|
| <ul style="list-style-type: none"> • ALAT de grade 3 ($> 5-20 \times$ LSN) OU • Bilirubine de grade 3 ($> 3-10 \times$ LSN) | <ul style="list-style-type: none"> • Arrêter le traitement par Nerlynx jusqu'au retour à un grade ≤ 1 • Évaluer les autres causes alternatives • Reprendre le traitement par Nerlynx à la dose immédiatement inférieure si le retour à un grade ≤ 1 survient dans les trois semaines. En cas de survenue d'un autre épisode d'ALAT ou de bilirubine de grade 3 malgré une réduction posologique, arrêter définitivement le traitement par Nerlynx. • Si l'hépatotoxicité de grade 3 persiste plus de 3 semaines, arrêter définitivement le traitement par Nerlynx. |
| <ul style="list-style-type: none"> • ALAT de grade 4 ($> 20 \times$ LSN) OU • Bilirubine de grade 4 ($> 10 \times$ LSN) | <ul style="list-style-type: none"> • Arrêter définitivement le traitement par Nerlynx • Évaluer les autres causes |

LSN = limite supérieure de la normale ; ALAT = alanine aminotransférase

* Selon les critères communs de terminologie pour les effets indésirables CTCAE v4.0

Omission de dose

En cas d'oubli d'une prise, la dose oubliée ne devra pas être remplacée et la suivante sera prise comme prévu à la posologie journalière recommandée (voir la rubrique 4.9).

Pamplemousse et grenade

L'administration concomitante de nératinib et de pamplemousse ou grenade/jus de pamplemousse ou de grenade n'est pas recommandée (voir les rubriques 4.4 et 4.5).

Utilisation d'inhibiteurs du CYP3A4/de la P-gp

Si l'utilisation d'un inhibiteur ne peut être évitée, réduire la dose de Nerlynx :

- à 40 mg (un comprimé de 40 mg) pris une fois par jour avec un puissant inhibiteur du CYP3A4/de la P-gp.
- à 40 mg (un comprimé) pris une fois par jour avec un inhibiteur modéré du CYP3A4/de la P-gp. Si l'association est bien tolérée, augmenter à 80 mg pendant au moins 1 semaine, puis à 120 mg pendant au moins 1 semaine, et à 160 mg comme posologie journalière maximale. Le patient doit faire l'objet d'une surveillance étroite, notamment de l'apparition d'effets gastro-intestinaux tel qu'une diarrhée et/ou une hépatotoxicité.

Après l'interruption de l'administration d'un inhibiteur puissant ou modéré du CYP3A4/de la P-gp, reprendre l'administration de la dose précédente de 240 mg de Nerlynx (voir les rubriques 4.4, 4.5 et 5.2).

Antagonistes des récepteurs H₂ et antiacides

Si des antagonistes des récepteurs H₂ sont utilisés, Nerlynx doit être pris au moins 2 heures avant ou 10 heures après la prise d'antagoniste des récepteurs H₂. Il convient d'espacer d'au moins trois heures l'administration de Nerlynx et celle d'un antiacide (voir les rubriques 4.4, 4.5 et 5.2).

Populations particulières

Patients atteints d'une insuffisance rénale

Aucun ajustement posologique n'est nécessaire pour les patients présentant une insuffisance rénale légère à modérée. Nerlynx n'a pas fait l'objet d'étude chez des patients présentant une insuffisance rénale sévère (y compris les patients sous dialyse). Ce traitement n'est pas recommandé chez les patients présentant une insuffisance rénale sévère ou sous dialyse.

Patients présentant une insuffisance hépatique

Aucun ajustement posologique n'est nécessaire chez les patients présentant une insuffisance hépatique (légère à modérée) de classe A ou B de Child-Pugh (voir la rubrique 5.2).

Personnes âgées

Aucun ajustement posologique n'est nécessaire. Aucune donnée n'est disponible pour les patients âgés de 85 ans et plus.

Population pédiatrique

Nerlynx ne doit pas être utilisé chez la population pédiatrique dans le cadre de l'indication du cancer du sein.

Mode d'administration

Nerlynx est destiné à une utilisation orale. Les comprimés doivent être avalés entiers, de préférence avec de l'eau, et ne doivent pas être écrasés ou dissous. Par ailleurs, il convient de prendre les comprimés avec un repas, de préférence le matin (voir la rubrique 5.2).

4.3 Contre-indications

Hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique 6.1.

Co-administration avec les médicaments suivants qui sont de puissants inducteurs de l'isoforme CYP3A4/P-gp du cytochrome P450 tels que (voir les rubriques 4.5 et 5.2) :

- carbamazépine, phénytoïne (antiépileptiques) ;
- millepertuis (*Hypericum perforatum*) (préparation à base de plantes) ;
- rifampicine (antimycobactérien).

Insuffisance hépatique sévère (classe C de Child-Pugh) (voir la rubrique 5.2).

4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

Diarrhée

Des cas de diarrhée ont été rapportés pendant le traitement par Nerlynx (voir les rubriques 4.2 et 4.8). Cette diarrhée peut être sévère et être associée à une déshydratation.

Elle survient généralement au début, pendant la première ou la deuxième semaine de traitement par Nerlynx, et peut être récurrente.

Les patients doivent être informés qu'ils doivent débiter un traitement prophylactique par un médicament anti-diarrhéique avec leur première dose de Nerlynx et qu'ils devront continuer de prendre ce médicament anti-diarrhéique régulièrement pendant une période de un à deux mois à compter de l'instauration du traitement par Nerlynx, pour parvenir à une à deux selles par jour.

Personnes âgées

Les patients âgés (65 ans et plus) présentent un risque plus élevé de développer une insuffisance rénale ou de souffrir de déshydratation, qui peuvent être des complications de la diarrhée ; ces patients doivent par conséquent faire l'objet d'une surveillance étroite.

Patients présentant une affection gastro-intestinale chronique significative

Les patients présentant une affection gastro-intestinale chronique significative accompagnée d'un symptôme majeur de diarrhée n'ont pas été inclus dans l'étude pivot et doivent par conséquent faire l'objet d'une surveillance étroite.

Insuffisance rénale

Les patients présentant une insuffisance rénale présentent un risque plus élevé de complications de déshydratation s'ils développent une diarrhée ; ces patients doivent par conséquent faire l'objet d'une surveillance étroite (voir les rubriques 4.2 et 5.2).

Fonction hépatique

Des cas d'hépatotoxicité ont été rapportés chez les patients traités par Nerlynx. Il convient de surveiller les tests de la fonction hépatique, y compris l'alanine aminotransférase (ALAT), l'aspartate aminotransférase (ASAT) et la bilirubine totale, après la première semaine, puis une fois par mois pendant les trois mois qui suivent l'initiation du traitement, puis toutes les six semaines tant que le traitement est en cours ou tel que cliniquement indiqué (voir la rubrique 4.2).

Les patients présentant une diarrhée de grade ≥ 3 nécessitant un traitement par une réhydratation intraveineuse liquidienne ou présentant des signes et symptômes d'hépatotoxicité comme aggravation de la fatigue, nausée, vomissements, ictère, douleur ou sensibilité dans le quadrant supérieur droit de l'abdomen, fièvre, éruption cutanée ou éosinophilie doivent faire l'objet d'une évaluation visant à détecter les changements dans les résultats des tests de la fonction hépatique. La bilirubine fractionnée et le temps de prothrombine doivent également être dosés dans le cadre de l'évaluation de l'hépatotoxicité.

Fonction ventriculaire gauche

Une dysfonction ventriculaire gauche a été associée à l'inhibition de HER2. Nerlynx n'a pas fait l'objet d'études chez les patients présentant une fraction d'éjection ventriculaire gauche (FEVG) en deçà de la limite inférieure à la normale ou chez ceux ayant des antécédents cardiaques significatifs. Chez les patients présentant des facteurs de risques cardiaques connus, réaliser une surveillance cardiaque, incluant une évaluation de la FEVG si cliniquement indiqué.

Inhibiteurs de la pompe à protons, antagonistes des récepteurs H₂ et antiacides

Les traitements qui augmentent le pH gastro-intestinal peuvent diminuer l'absorption de nélatinib et par conséquent diminuer l'exposition systémique. La co-administration avec des inhibiteurs de la pompe à protons (IPP) n'est pas recommandée (voir les rubriques 4.5 et 5.2). En cas de prise d'antagonistes des récepteurs H₂ ou d'antiacides, les modalités d'administration doivent être adaptées (voir les rubriques 4.2, 4.5 et 5.2).

Grossesse

Le nélatinib peut être nocif pour le fœtus lorsqu'il est administré à une femme enceinte (voir la rubrique 4.6).

Affections de la peau et du tissu sous-cutané

Nerlynx est associé à des affections de la peau et du tissu sous-cutané. Les patients présentant des affections symptomatiques de la peau et du tissu sous-cutané doivent faire l'objet d'une surveillance étroite (voir la rubrique 4.8).

Traitement concomitant avec des inhibiteurs du CYP3A4 et de la P-gp

L'administration concomitante de Nerlynx avec des inhibiteurs puissants ou modérés du CYP3A4 et de la P-gp n'est pas recommandée en raison du risque d'exposition accrue au nélatinib. Si l'inhibiteur ne peut être évité, il convient d'ajuster la dose de Nerlynx (voir les rubriques 4.2, 4.5 et 5.2).

Jus de pamplemousse et de grenade

La consommation de jus de pamplemousse et de grenade peut inhiber le CYP3A4 et/ou la P-gp et doit être évitée au cours du traitement par Nerlynx (voir les rubriques 4.2 et 4.5).

Traitement concomitant par des inducteurs modérés du CYP3A4 et de la P-gp

L'administration concomitante de Nerlynx avec des inducteurs modérés du CYP3A4 et de la P-gp n'est pas recommandée, car ils pourraient induire une perte d'efficacité du nélatinib (voir les rubriques 4.5 et 5.2).

Traitement concomitant avec des substrats de la P-gp

Les patients recevant un traitement concomitant avec des agents présentant une marge thérapeutique étroite et dont l'absorption implique des transporteurs de la P-gp dans les voies gastro-intestinales, doivent faire l'objet d'une surveillance étroite (voir les rubriques 4.5 et 5.2).

4.5 Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions

Effets d'autres substances sur le nélatinib

Le nélatinib est principalement métabolisé par le CYP3A4 et il est un substrat de la P-gp.

Inducteurs du CYP3A4/de la P-gp

Une étude clinique a démontré que l'utilisation concomitante d'inducteurs puissants du CYP3A4/de la P-gp diminuait significativement l'exposition au nélatinib ; par conséquent, l'utilisation concomitante de nélatinib avec de puissants inducteurs du CYP3A4/de la P-gp est contre-indiquée (inducteurs puissants : phénytoïne, carbamazépine, rifampicine ou préparations à base de plantes contenant du millepertuis [*Hypericum perforatum*], par exemple). L'utilisation concomitante de nélatinib avec des inducteurs modérés du CYP3A4/de la P-gp n'est pas recommandée, car elle peut également induire une perte d'efficacité (inducteurs modérés : bosentan, éfavirenz, étravirine, phénobarbital, primidone, dexaméthasone, par exemple) (voir les rubriques 4.3 et 5.2).

Inhibiteurs du CYP3A4/de la P-gp

Une étude clinique et des prévisions en fonction de modèles ont démontré que l'utilisation concomitante d'inhibiteurs puissants ou modérés du CYP3A4/de la P-gp augmentait significativement l'exposition systémique au nératinib ; par conséquent, l'utilisation concomitante de nératinib avec des inhibiteurs puissants et modérés du CYP3A4/de la P-gp n'est pas recommandée (inhibiteurs puissants : atazanavir, indinavir, néfazodone, nelfinavir, ritonavir, saquinavir, lopinavir, kétoconazole, itraconazole, clarithromycine, troléandomycine, voriconazole et cobicistat, par exemple ; inhibiteurs modérés : ciprofloxacine, cyclosporine, diltiazem, fluconazole, érythromycine et fluvoxamine et verapamil, par exemple). Si l'inhibiteur ne peut être évité, il convient d'ajuster la dose de Nerlynx (voir les rubriques 4.2, 4.4 et 5.2).

Le pamplemousse et la grenade ou le jus de pamplemousse/grenade peuvent également augmenter les concentrations plasmatiques de nératinib et doivent par conséquent être évités (voir les rubriques 4.2 et 4.4).

Inhibiteurs de la pompe à protons, antagonistes des récepteurs H₂ et antiacides

La solubilité *in vitro* du nératinib est dépendante du pH. Le traitement concomitant avec des substances qui augmentent le pH gastrique peut diminuer l'absorption du nératinib et par conséquent diminuer l'exposition systémique. La co-administration avec des inhibiteurs de la pompe à protons (IPP) n'est pas recommandée (oméprazole ou lansoprazole par exemple) (voir les rubriques 4.4 et 5.2).

Nerlynx doit être pris au moins 2 heures avant ou 10 heures après la prise de l'antagoniste des récepteurs H₂ (voir les rubriques 4.2, 4.4 et 5.2).

Il convient d'espacer d'au moins trois heures l'administration de Nerlynx et celle d'antiacides (voir les rubriques 4.2, 4.4 et 5.2).

Lopéramide antidiarrhéique

Une étude clinique a démontré qu'il n'y avait pas de différence cliniquement significative d'exposition des sujets au nératinib, qu'il soit coadministré ou non avec le lopéramide (voir la rubrique 5.2).

Effets du nératinib sur d'autres substances

Contraceptifs hormonaux

On ne sait pas actuellement si Nerlynx réduit l'efficacité des contraceptifs hormonaux systémiques. Par conséquent, les femmes utilisant des contraceptifs hormonaux systémiques doivent également utiliser une méthode de contraception mécanique (voir la rubrique 4.6).

Transporteur d'efflux : la glycoprotéine P

Des études *in vitro* ont démontré que le nératinib est un inhibiteur des transporteurs de l'efflux glycoprotéine P (P-gp). Cette observation a été confirmée par une étude clinique utilisant la digoxine comme substrat de recherche et qui a montré une augmentation de 54 et 32 % de la C_{max} et de l'AUC (aire sous la courbe), respectivement. Cela peut se révéler cliniquement pertinent pour les patients recevant un traitement concomitant par des agents présentant une marge thérapeutique étroite et dont l'absorption implique des transporteurs de la P-gp dans les voies gastro-intestinales (digoxine, colchicine, dabigatran, phénytoïne, statines, cyclosporine, évérolimus, sirolimus, tacrolimus, par exemple). Ces patients doivent faire l'objet d'une surveillance étroite (voir les rubriques 4.4 et 5.2).

Transporteur de l'efflux protéine de résistance du cancer du sein

Tel que suggéré par les études *in vitro*, le nératinib peut inhiber la protéine de résistance du cancer du sein (BCRP) au niveau intestinal. Aucune étude clinique n'a été conduite avec des substrats de la BCRP. La co-administration de nératinib avec des substrats de la BCRP pouvant conduire à une augmentation de leur exposition, les patients recevant un traitement par substrats de la BCRP (rosuvastatine, sulfasalazine et irinotécan par exemple) doivent faire l'objet d'une surveillance étroite (voir la rubrique 5.2).

4.6 Fertilité, grossesse et allaitement

Femmes en âge de procréer/contraception chez les femmes et les hommes

Au vu des résultats chez l'animal, le nératinib peut être nocif pour le fœtus lorsqu'il est administré à une femme enceinte. Les femmes doivent éviter de tomber enceintes pendant la prise de Nerlynx et jusqu'à un mois après la fin du traitement. Par conséquent, les femmes en âge de procréer doivent utiliser des méthodes de contraception hautement efficaces pendant la prise de Nerlynx et pendant un mois après l'interruption du traitement.

On ne sait pas actuellement si le nératinib peut réduire l'efficacité des contraceptifs hormonaux systémiques ; par conséquent, les femmes utilisant des contraceptifs hormonaux systémiques doivent également utiliser une méthode de contraception mécanique.

Les hommes doivent utiliser une méthode de contraception mécanique pendant le traitement et pendant trois mois après l'interruption de celui-ci.

Grossesse

Il n'existe pas de données sur l'utilisation de Nerlynx chez la femme enceinte. Les études chez l'animal ont démontré une mortalité embryo-fœtale et des malformations morphologiques fœtales (voir la rubrique 5.3). Le risque potentiel chez l'humain est inconnu. Nerlynx ne doit pas être utilisé en cours de grossesse sauf si la condition clinique de la femme concernée rend nécessaire un traitement par nératinib.

Si le nératinib est utilisé en cours de grossesse ou si la patiente tombe enceinte pendant la prise de Nerlynx, il conviendra d'informer la patiente du risque potentiel pour le fœtus.

Allaitement

On ne sait pas si le nératinib est excrété dans le lait maternel. Un risque pour les nourrissons allaités ne peut être exclu. Une décision doit être prise soit d'interrompre l'allaitement, soit d'interrompre Nerlynx, en tenant compte de l'importance de Nerlynx pour la mère et du bénéfice de l'allaitement pour l'enfant.

Fertilité

Aucune étude de fertilité n'a été réalisée chez la femme ou chez l'homme. Aucune modification significative des paramètres de fertilité chez les rats mâles et femelles n'a été détectée lors d'une administration allant jusqu'à 12 mg/kg/jour (voir la rubrique 5.3).

4.7 Effets sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines

Nerlynx a une influence mineure sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines. Une fatigue, des vertiges, une déshydratation et une syncope sont des effets indésirables ayant été rapportés avec le traitement par nératinib. L'état clinique du patient doit être pris en compte lors de l'évaluation de l'aptitude du patient à réaliser des tâches nécessitant des capacités de jugement, motrices ou cognitives.

4.8 Effets indésirables

Résumé du profil de tolérance

Les effets indésirables les plus fréquents tous grades confondus étaient les suivants : diarrhée (93,6 %), nausée (42,5 %), fatigue (27,3 %), vomissements (26,8 %), douleurs abdominales (22,7 %), éruption cutanée (15,4 %), perte d'appétit (13,7 %), douleurs abdominales supérieures (13,2 %), stomatite (11,2 %) et spasmes musculaires (10,0 %).

Les effets indésirables de grade 3 à 4 les plus fréquents étaient les suivants : diarrhée (grade 3, 36,9 % et grade 4, 0,2 %) et vomissements (grade 3, 3,4 % et grade 4, 0,1 %).

Les effets indésirables rapportés comme graves comprenaient les suivants : diarrhée (1,9 %), vomissements (1,3 %), déshydratation (1,1 %), nausée (0,5 %), augmentation de l'alanine aminotransférase (0,4 %), augmentation de l'aspartate aminotransférase (0,4 %), douleurs abdominales (0,3 %), fatigue (0,3 %) et perte d'appétit (0,2 %).

Tableau récapitulatif des effets indésirables

Le tableau ci-dessous énumère les effets indésirables observés pour le nératinib à partir de l'évaluation des données regroupées de 1 710 patients.

La base de données MedDRA des classes de systèmes d'organes et la convention MedDRA en matière de fréquence ont été utilisées pour le classement de la fréquence :

Très fréquent ($\geq 1/10$)

Fréquent ($\geq 1/100, < 1/10$)

Peu fréquent ($\geq 1/1\ 000, < 1/100$)

Rare ($\geq 1/10\ 000, < 1/1\ 000$)

Très rare ($< 1/10\ 000$)

Fréquence inconnue (ne peut être estimée sur la base des données disponibles)

Les effets indésirables sont classés par ordre de gravité décroissant dans chaque catégorie de fréquence.

Tableau 5 : Effets indésirables observés chez des patients atteints de cancer du sein traités en monothérapie par Nerlynx dans le cadre d'études cliniques

| Classe de système ou d'organe | Fréquence | Effet indésirable |
|--|---------------|--|
| Infections et infestations | Fréquent | Infection des voies urinaires |
| Troubles du métabolisme et de la nutrition | Très fréquent | Perte d'appétit |
| | Fréquent | Déshydratation |
| Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales | Fréquent | Épistaxis |
| Affections du système nerveux | Fréquent | Syncope |
| Affections gastro-intestinales | Très fréquent | Diarrhée, vomissements, nausée, douleurs abdominales, douleurs abdominales supérieures et stomatite ¹ |
| | Fréquent | Distension abdominale, bouche sèche et dyspepsie |
| Affections hépatobiliaires | Fréquent | Augmentation de l'alanine aminotransférase et augmentation de l'aspartate aminotransférase |
| | Peu fréquent | Augmentation de la bilirubinémie |
| Affections de la peau et du tissu sous-cutané | Très fréquent | Éruption cutanée ² |
| | Fréquent | Troubles unguéaux ³ , fissures cutanées et sécheresse cutanée |
| Affections musculosquelettiques et du tissu conjonctif | Très fréquent | Spasmes musculaires |
| Affections du rein et des voies urinaires | Fréquent | Augmentation de la créatininémie |
| | Peu fréquent | Insuffisance rénale |
| Troubles généraux et anomalies au site d'administration | Très fréquent | Fatigue |
| Investigations | Fréquent | Perte de poids |

¹ Inclut stomatite, stomatite aphteuse, ulcération buccale, vésicule sur la muqueuse buccale et inflammation des muqueuses.

² Inclut éruption cutanée, éruption cutanée érythémateuse, éruption cutanée folliculaire, éruption cutanée généralisée, éruption cutanée prurigineuse et éruption cutanée pustuleuse.

³ Inclut trouble unguéal, périonyxis, onychoclasie et décoloration des ongles.

Description de certains effets indésirables

Diarrhée

Parmi les 1 660 patients traités par Nerlynx en monothérapie sans administration prophylactique de lopéramide, 94,6 % ont connu au moins un épisode de diarrhée. Une diarrhée de grade 3 a été rapportée chez 37,5 % des patients sous Nerlynx. 0,2 % des patients ont présenté une diarrhée de grade 4. La diarrhée a conduit à une hospitalisation chez 1,9 % des patients traités par Nerlynx. La diarrhée survenait généralement au cours du premier mois avec 83,6 % des patients ayant rapporté cette toxicité pendant la première semaine, 46,9 % pendant la deuxième, 40,2 % pendant la troisième et 43,2 % pendant la quatrième semaine de traitement (le délai médian de première survenue était de deux jours).

La durée médiane d'un épisode unique de diarrhée, tous grades confondus, était de deux jours. La durée cumulée médiane de la diarrhée, tous grades confondus, était de 59 jours et la durée cumulée médiane de la diarrhée de grade 3 était de cinq jours.

La diarrhée était également l'effet indésirable le plus fréquent entraînant une interruption du traitement ; le traitement a été interrompu pour cause de diarrhée chez 14,4 % des patients traités par Nerlynx sans administration prophylactique de lopéramide. Des réductions posologiques ont été appliquées chez 24,7 % des patients traités par Nerlynx.

Éruption cutanée

Dans le groupe recevant Nerlynx en monothérapie, 16,7 % des patients ont présenté une éruption cutanée. L'incidence des éruptions cutanées de grade 1 et de grade 2 était respectivement de 13,3 % et de 2,9 % ; 0,4 % des patients traités par Nerlynx ont présenté une éruption cutanée de grade 3.

Troubles unguéaux

Dans le groupe recevant Nerlynx en monothérapie, 7,8 % des patients ont présenté des troubles unguéaux. L'incidence des troubles unguéaux de grade 1 et de grade 2 était respectivement de 6,2 % et de 1,4 %. 0,2 % des patients traités par Nerlynx ont présenté un trouble unguéal de grade 3.

Tant les éruptions cutanées que les troubles unguéaux ont conduit à une interruption du traitement chez 0,6 % des patients traités par Nerlynx.

Hépatotoxicité

Dans le cadre de l'étude pivot de phase III ExteNET (3004), des effets indésirables hépatiques ont été rapportés plus fréquemment dans le bras Nerlynx que dans le bras placebo (12,4 % contre 6,6 %) ; ceux-ci étaient principalement dus à une augmentation de l'alanine aminotransférase (ALAT) (8,5 % contre 3,2 %), une augmentation de l'aspartate aminotransférase (ASAT) (7,4 % contre 3,3 %) et une augmentation des phosphatases alcalines sanguines (2,1 % contre 1,1 %). En comparant les patients traités par Nerlynx versus placebo, des effets indésirables de grade 3 ont été rapportés respectivement chez 1,6 contre 0,5 %, et des effets indésirables de grade 4 chez respectivement 0,2 contre 0,1 % des patients. En comparant les patients traités par Nerlynx versus placebo, une augmentation de l'ALAT de grade 3 a été rapportée chez 1,1 % contre 0,2 %, et une augmentation de l'ALAT de grade 4 a été rapportée respectivement chez 0,2 % et 0,0 % des patients. En comparant les patients traités par Nerlynx versus placebo, une augmentation de l'ASAT de grade 3 a été rapportée respectivement chez 0,5 % contre 0,3 %, et une augmentation de l'ASAT de grade 4 a été rapportée respectivement chez 0,2 % contre 0,0 % des patients. Aucun effet indésirable d'augmentation de la bilirubinémie de grade 3 ou 4 n'a été rapporté.

Autres populations particulières

Personnes âgées

Dans le cadre de l'étude pivot de phase III ExteNET (3004), la moyenne d'âge était de 52 ans dans le bras Nerlynx ; 1 236 patients étaient âgés de moins de 65 ans, et 172 avaient 65 ans ou plus dont 25 patients d'au moins 75 ans.

La fréquence des interruptions de traitement dues à des effets indésirables a été supérieure dans le groupe d'âge des plus de 65 ans comparée à celle du groupe des moins de 65 ans ; dans le bras Nerlynx, le pourcentage de ces interruptions s'élevait respectivement à 44,8 et 25,2 %.

L'incidence des effets indésirables graves dans le groupe Nerlynx versus placebo était de 7,0 % contre 5,7 % pour les patients de moins de 65 ans, et de 9,9 % contre 8,1 % pour ceux ayant 65 ans ou plus. Les effets indésirables les plus fréquemment rapportés dans le groupe de patients âgés de 65 ans ou plus étaient les suivants : vomissements (2,3 %), diarrhée (1,7 %), déshydratation (1,2 %) et insuffisance rénale (1,2 %).

Les effets indésirables apparus sous traitement conduisant à une hospitalisation étaient de 6,3 % dans le bras Nerlynx contre 4,9 % dans le bras placebo dans le groupe de patients âgés de moins de 65 ans, et de 8,7 et 8,1 % respectivement dans celui des patients âgés de 65 ans ou plus.

Effet de l'origine ethnique

Dans le cadre de l'étude pivot de phase III ExteNET (3004), la fréquence des événements indésirables émergents liés au traitement dans la classe de systèmes d'organes (CSO) «Affections de la peau et du tissu sous-cutané» chez les patients asiatiques traités par Nerlynx était supérieure à celle observée chez les patients caucasiens (56,4 % contre 34,5 %), alors qu'elle était comparable chez les patients sous placebo (24,9 % contre 22,8 %). Les données de sécurité regroupées de 1 710 patients traités par Nerlynx en monothérapie indiquaient une incidence supérieure des toxicités dermatologiques chez les patients asiatiques (57,1 %) par rapport aux patients caucasiens (34,6 %).

D'après l'analyse des données de sécurité groupées, la majorité des événements indésirables apparus sous traitement dans la CSO «Affections de la peau et du tissu sous-cutané» chez les patients asiatiques étaient de grade 1 (43,3 %) et de grade 2 (12,3 %) ; chez les patients caucasiens, l'incidence des effets de grade 1 et de grade 2 était respectivement de 25,6 % et de 7,8 %. La fréquence des effets de grade 3 était similaire entre les patients asiatiques et les patients caucasiens (1,6 % contre 1,0 %). Aucune différence de fréquence n'a été observée entre les sous-groupes asiatique et caucasien en ce qui concerne les effets indésirables graves dans la CSO «Affections de la peau et du tissu sous-cutané». Les événements indésirables les plus fréquents apparus sous traitement dans la CSO «Affections de la peau et du tissu sous-cutané» et qui sont survenus plus fréquemment chez les patients asiatiques que chez les patients caucasiens étaient les suivants : éruption cutanée (29,4 % contre 13,5 %), syndrome d'érythrodysesthésie palmo-plantaire (9,9 % contre 1,0 %) et dermatite acnéiforme (6,0 % contre 1,0 %).

Déclaration des effets indésirables suspectés

La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration voir [Annexe V](#).

4.9 Surdosage

Il n'existe pas d'antidote spécifique en cas de surdosage avec Nerlynx et les bénéfices de l'hémodialyse ne sont pas connus. En cas de surdosage, il convient d'interrompre l'administration du médicament et de mettre en place des soins de support.

Dans le cadre des essais cliniques, les effets indésirables les plus fréquemment rapportés en cas de surdosage étaient les suivants : diarrhée, avec ou sans nausée, vomissements et déshydratation.

Dans le cadre d'une étude d'escalade de dose réalisée auprès de volontaires sains, des doses uniques allant jusqu'à 800 mg de Nerlynx ont été administrées par voie orale. La fréquence et la sévérité des affections gastro-intestinales (diarrhée, douleurs abdominales, nausée et vomissements) se sont révélées dépendantes des doses. Il n'a pas été administré de doses uniques de Nerlynx supérieures à 800 mg dans le cadre d'études cliniques.

5. PROPRIÉTÉS PHARMACOLOGIQUES

5.1 Propriétés pharmacodynamiques

Classe pharmacothérapeutique: agents antinéoplasiques, inhibiteurs de la protéine kinase, Code ATC: L01EH02

Mécanisme d'action

Le nératinib est un inhibiteur de tyrosine kinase (ITK) pan-HER (ErbB) irréversible de l'homologue de l'oncogène viral de la leucémie qui bloque la transduction des signaux des facteurs de croissance mitogènes par une liaison covalente à forte affinité au site de liaison de l'ATP de trois récepteurs du facteur de croissance épidermique (EGFR), à savoir l'EGFR (codé par ErbB1), HER2 (codé par ErbB2) et HER4 (codé par ErbB4) ou leurs hétérodimères actifs avec HER3 (codé par ErbB3). Cela donne lieu à une inhibition durable de ces voies favorisant la croissance dans le cadre des cancers du sein caractérisés par une surexpression ou une amplification de HER2 ou par une mutation de HER2. Le nératinib se lie au récepteur HER2, réduit les voies de signalisation Akt, la PKAM en aval et l'autophosphorylation de l'EGFR et de HER2, et inhibe potentiellement la prolifération des cellules tumorales in vitro. Le nératinib a inhibé les lignées cellulaires de carcinomes avec expression de HER2 et/ou d'EGFR présentant une $CI_{50} < 100$ nM.

Efficacité et sécurité cliniques

Dans le cadre de l'étude pivot de phase III, multicentrique, randomisée, en double aveugle et contrôlée contre placebo ExteNET (3004), 2 840 femmes présentant un cancer du sein HER2 positif précoce (tel que confirmé localement par un test) qui avaient suivi un traitement adjuvant par trastuzumab jusqu'à son terme ont été randomisées selon un rapport de 1:1 afin de recevoir soit Nerlynx soit le placebo une fois par jour pendant un an. L'âge médian au sein de la population en intention de traiter (ITT) était de 52 ans (59,9 % des patients étaient âgés de 50 ans ou plus, 12,3 % de 65 ans ou plus) ; 81,0 % des patients étaient caucasiens, 2,6 % étaient noirs ou afro-américains, 13,6 % étaient asiatiques et 2,9 % n'appartenaient à aucune de ces catégories. Lors de l'entrée dans l'étude, 57,7 % des patients avaient des récepteurs hormonaux positifs [définis comme des récepteurs à l'œstrogène (ER) positifs et/ou des récepteurs à la progestérone (PgR) positifs], 27,2 % ne présentaient pas d'envahissement ganglionnaire, 41,5 % présentaient un à trois ganglions envahis et 29,4 % présentaient au moins quatre ganglions envahis. Environ 10 % des patients présentaient des tumeurs de stade I, environ 40 % des tumeurs de stade II et environ 30 % des tumeurs de stade III. Le délai médian entre le dernier traitement adjuvant par trastuzumab et la randomisation était de 4,5 mois.

Le critère principal d'évaluation de l'efficacité de l'étude était la survie sans maladie invasive (invasive disease-free survival, IDFS). Les critères secondaires d'évaluation de l'efficacité de l'étude comprenaient la survie sans maladie (DFS), y compris la survie sans carcinome canalaire in situ (DFS-DCIS), le délai de survenue d'une récurrence distante (time to distant recurrence, TTDR), la survie sans maladie à distance (SSMD), l'incidence cumulée d'une rechute du système nerveux central et la survie globale.

L'analyse primaire de l'étude réalisée deux ans après la randomisation a démontré que Nerlynx avait permis de réduire de manière significative le risque de récurrence de maladie invasive ou de décès (- 33 %) [Risque Relatif (RR) = 0,67 avec IC à 95 % (0,49 ; 0,91), valeur du p bilatéral = 0,011] au sein de la population ITT.

Tableau 6 : Résultats d'efficacité primaires sur 2 ans - population ITT et population à récepteurs hormonaux positifs ayant terminé leur traitement à base de trastuzumab depuis moins d'un an

| Variable | Taux estimés de survie sans événement à 2 ans ¹ (en %) | | Risque relatif (IC à 95 %) ² | Valeur du p ³ |
|---|---|------------------|---|--------------------------|
| | Population ITT | | | |
| | Nerlynx (N=1420) | Placebo (N=1420) | | |
| Survie sans maladie invasive | 94,2 | 91,9 | 0,67 (0,49 ; 0,91) | 0,011 |
| Survie sans maladie, y compris la survie sans carcinome canalaire in situ | 94,2 | 91,3 | 0,62 (0,46 ; 0,84) | 0,002 |
| Survie sans maladie à distance | 95,3 | 94,0 | 0,75 (0,53 ; 1,06) | 0,110 |
| Délai de survenue d'une récurrence distante | 95,5 | 94,2 | 0,74 (0,52 ; 1,06) | 0,102 |
| Rechute du SNC | 0,92 | 1,16 | – | 0,586 |
| | Population à récepteurs hormonaux positifs ayant terminé leur traitement à base de trastuzumab depuis moins d'un an | | | |
| | Nerlynx (N=671) | Placebo (N=668) | Risque relatif (IC à 95 %) ⁴ | Valeur du p ⁵ |
| Survie sans maladie invasive | 95,3 | 90,9 | 0,50 (0,31 ; 0,78) | 0,003 |
| Survie sans maladie, y compris la survie sans carcinome canalaire in situ | 95,3 | 90,1 | 0,45 (0,28 ; 0,71) | < 0,001 |
| Survie sans maladie à distance | 96,1 | 93,0 | 0,53 (0,31 ; 0,88) | 0,015 |
| Délai de survenue d'une récurrence distante | 96,3 | 93,3 | 0,53 (0,30 ; 0,89) | 0,018 |
| Rechute du SNC | 0,34 | 1,01 | – | 0,189 |

SNC = système nerveux central.

¹ Taux de survie sans événement pour tous les critères, sauf pour la rechute du SNC pour laquelle une incidence cumulée est rapportée.

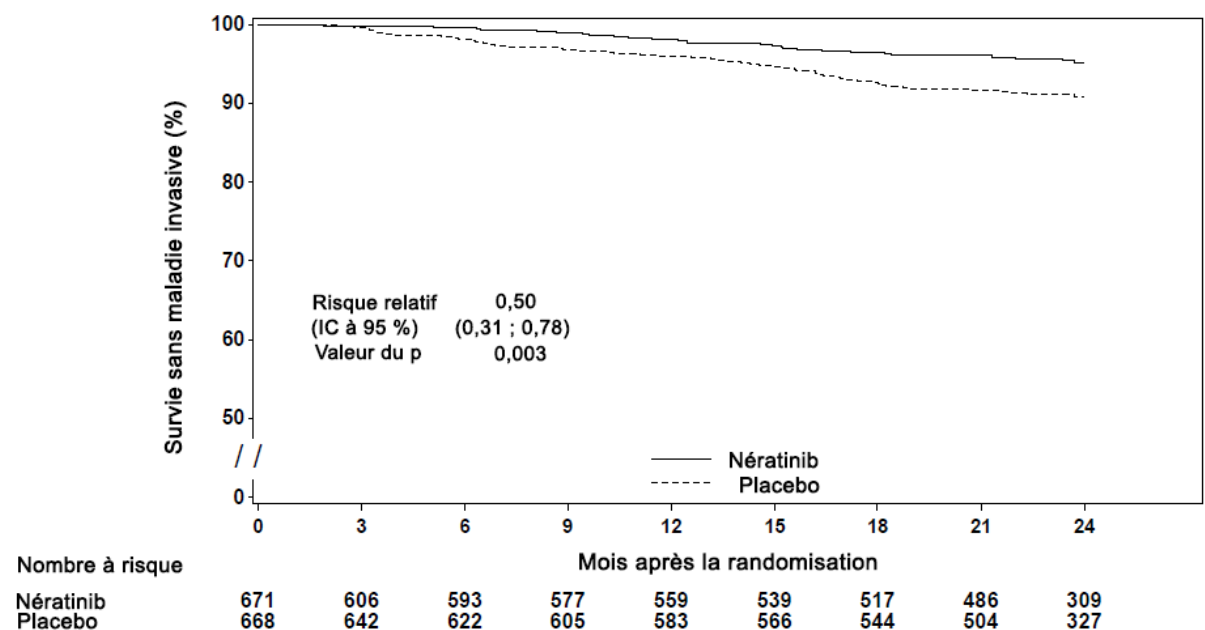
² Modèle de risques proportionnels de Cox stratifié

³ Test de log-rank bilatéral stratifié pour tous les critères, sauf pour la rechute du SNC pour laquelle la méthode de Gray a été utilisée.

⁴ Modèle de risques proportionnels de Cox non stratifié

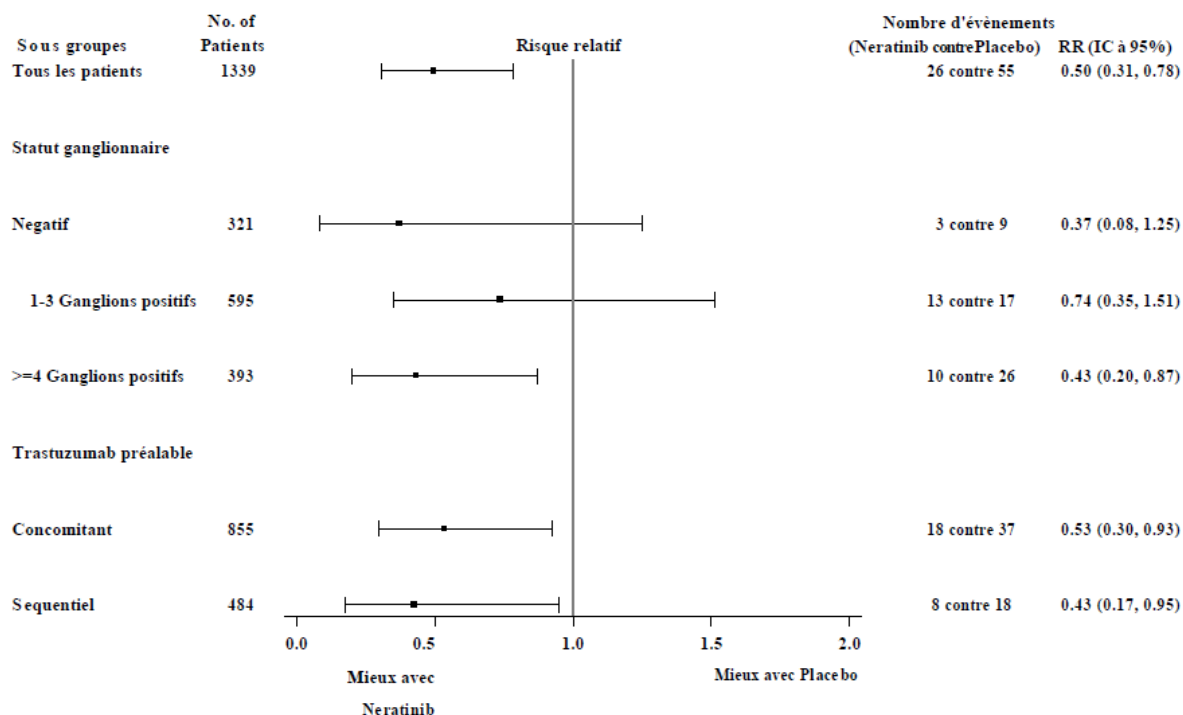
⁵ Test de log-rank bilatéral non stratifié pour tous les critères, sauf pour la rechute du SNC pour laquelle la méthode de Gray a été utilisée.

Figure 1 : Courbe de Kaplan-Meier de la survie sans maladie invasive - population à récepteurs hormonaux positifs ayant terminé leur traitement à base de trastuzumab depuis moins d'un an



En ce qui concerne les patients à récepteurs hormonaux positifs ayant terminé leur traitement à base de trastuzumab depuis au moins un an, le bénéfice relatif du traitement par Nerlynx au sein des sous-groupes de patients prédéfinis est présenté à la figure 2.

Figure 2 : Patients à récepteurs hormonaux positifs auxquels il restait moins d'un an avant la fin d'un traitement à base de trastuzumab, survie sans maladie invasive par sous-groupe de patients



Remarque : Les patients (n = 30) qui avaient un statut ganglionnaire inconnu ne sont pas présentés car le RR n'a pas pu être estimé.

Chez les patients à récepteurs hormonaux négatifs, indépendamment du temps écoulé depuis le traitement par trastuzumab, le risque relatif d'IDFS à 2 ans était de 0,94, avec un IC à 95 % (0,61 ; 1,46). L'efficacité n'a pas été démontrée pour cette population.

Environ 75 % des patients ont fourni un nouveau consentement pour participer à un suivi s'étendant au-delà de 24 mois. Les observations comportant des données manquantes ont été censurées à la date de la dernière évaluation. Si le bénéfice du traitement par Nerlynx par rapport au placebo s'est poursuivi sur cinq ans, il n'est pas possible d'estimer de manière fiable l'ampleur de l'effet.

Le suivi médian de la survie globale était de 8,06 années dans la population ITT, de 8,03 années dans le bras nélatinib et de 8,10 années dans le bras placebo, sur un total de 1 542 (54,3 %) patients ayant bénéficié d'un suivi de la survie pendant au moins 8 ans, dont 746 (52,5 %) dans le bras nélatinib et 796 (56,1 %) dans le bras placebo. Le nombre de décès était de 264 (9,3 %), dont 127 (8,9 %) patients traités par nélatinib et 137 (9,6 %) recevant le placebo.

Aucune différence statistiquement significative de la survie globale n'a été observée entre les bras Nerlynx et placebo [RR 0,96 (IC à 95 % : 0,75 ; 1,22)] dans la population ITT, à un suivi médian de 8,06 années.

Dans la population à récepteurs hormonaux positifs ayant terminé leur traitement à base de trastuzumab depuis moins d'un an, le suivi médian était de 8,0 années dans le bras nélatinib et de 8,1 années dans le bras placebo, sur un total de 1 339 (47,1 %) patients ayant bénéficié d'un suivi de la survie pendant au moins 8 ans, dont 671 (23,6 %) dans le bras nélatinib et 668 (23,5 %) dans le bras placebo. Dans cette sous-population, le nombre de décès était de 55 (8,2 %) patients traités par nélatinib et de 68 (10,2 %) patients recevant le placebo.[RR 0,83 (IC à 95 % : 0,58 ; 1,18)].

Population pédiatrique

L'Agence européenne des médicaments a levé l'obligation de soumettre les résultats d'études réalisées dans tous les sous-groupes de la population pédiatrique dans le traitement du carcinome du sein.

5.2 Propriétés pharmacocinétiques

Le bilan de masse après l'administration par voie orale d'une dose unique de 200 mg de nélatinib a été étudié chez six sujets sains.

Absorption

Après l'administration par voie orale de 240 mg de nélatinib, l'absorption était lente ; les concentrations plasmatiques maximales de nélatinib sont survenues environ sept heures après l'administration. Une dose unique de 240 mg de nélatinib prise avec un repas donnait lieu à une augmentation de la C_{max} et de l'ASC d'environ 17 et 13 %, respectivement, par rapport à l'administration à jeun. Une dose unique de 240 mg de nélatinib pris par voie orale avec un repas riche en graisses donnait lieu à une augmentation d'environ 100 % tant de la C_{max} que de l'AUC. Dans une étude de bilan de masse, la récupération totale (excrétion fécale et urinaire) du nélatinib intact et de ses métabolites démontre que la fraction absorbée du nélatinib est d'au moins 10 % et probablement de plus de 20 %. En outre, les prévisions en fonction de modèles suggéraient une fraction absorbée globale de 26 % dans l'intestin (fa).

La solubilité *in vitro* du nélatinib est dépendante du pH. Les traitements qui augmentent le pH gastro-intestinal peuvent diminuer l'absorption du nélatinib et par conséquent diminuer l'exposition systémique.

Distribution

La liaison du nélatinib aux protéines plasmatiques humaines, y compris la liaison covalente à l'albumine sérique humaine (ASH), était supérieure à 98 % et indépendante de la concentration de nélatinib testée. Le nélatinib se liait principalement à l'ASH et à l'alpha-1 glycoprotéine acide humaine (α 1GPA). La liaison du principal métabolite M6 aux protéines plasmatiques humaines était supérieure à 99 %, indépendante des concentrations de M6 testées.

Les études *in vitro* ont démontré que le nélatinib est un substrat de la glycoprotéine P (P-gp) (voir les rubriques 4.2, 4.3, 4.4 et 4.5) et de la BCRP. Les études *in vitro* ont démontré que le nélatinib et son

principal métabolite M6 ne sont pas des substrats des transporteurs d'influx hépatiques OATP1B1*1a et OATP1B3, aux concentrations cliniques pertinentes.

Biotransformation

Le nératinib est principalement métabolisé dans les microsomes hépatiques par le CYP3A4 et, dans une moindre mesure, par la monooxygénase contenant de la flavine (FMO).

Le profilage préliminaire des métabolites dans le plasma humain indique qu'après une administration orale, le nératinib subit un métabolisme oxydatif via le CYP3A4. Les métabolites en circulation comprennent les métabolites suivants : nératinib pyridine N-oxide (M3), nératinib N-desméthy (M6), nératinib diméthylamine N-oxide (M7) et traces d'hydroxyle nératinib N-oxide et de nératinib bis-N-oxide (M11). Le nératinib constitue le composant le plus présent dans le plasma et, parmi les métabolites en circulation (M2, M3, M6, M7 et M11), aucun n'est supérieur à 8 % de l'exposition totale au nératinib plus métabolites après l'administration orale de nératinib. Il est ressorti que les métabolites du nératinib M3, M6, M7 et M11 et le nératinib présentaient des puissances similaires dans le cadre de tests sur les enzymes menés in vitro (essais de liaison) et de tests basés sur les cellules exprimant ErbB1, ErbB2 (HER2) et ErbB4.

Sur la base des expositions à l'état d'équilibre, le nératinib offre la majorité de l'activité pharmacologique (73 %), 20 % étant assurée par l'exposition au métabolite M6, 6 % par celle au métabolite M3, et la contribution de l'AUC de M7 et de M11 est négligeable (< 1 %).

Élimination

Après l'administration de doses uniques de nératinib, la demi-vie plasmatique apparente moyenne du nératinib était de 17 heures chez les patients.

L'excrétion du nératinib s'effectue principalement par les selles

Après l'administration d'une dose radiomarquée unique de 240 mg de solution orale de nératinib, 95,5 % de la dose administrée a été retrouvée dans les selles et 0,96 % dans les urines.

L'excrétion était rapide et totale, la plupart de la dose étant retrouvée dans les selles après 48 heures et 96,5 % de la radioactivité totale étant retrouvée dans les excréta après 8 jours.

La forme la plus abondante dans les excréta était le nératinib inchangé, représentant 62,1 % de la dose totale qui y était retrouvée. Les métabolites les plus abondants dans les selles étaient le métabolite M6 (19,7 % de la dose administrée), suivi par les métabolites M2, M3 et M7, tous inférieurs à 10 % de la dose administrée.

Interactions médicamenteuses

Effet des inducteurs du CYP3A4/de la P-gp sur le nératinib

Après l'administration concomitante de 240 mg de nératinib avec des doses répétées de 600 mg de rifampicine, à savoir un puissant inducteur du CYP3A4/de la P-gp, les expositions au nératinib avaient significativement diminué de 76 % et 87 % pour la C_{max} et l'AUC, respectivement, par rapport au nératinib administré seul (voir les rubriques 4.3 et 4.5).

Effet des inhibiteurs du CYP3A4/de la P-gp sur le nératinib

La co-administration d'une dose orale unique de 240 mg de nératinib en présence de kétoconazole (400 mg une fois par jour pendant 5 jours), qui est un puissant inhibiteur du CYP3A4/de la P-gp, a augmenté l'exposition systémique au nératinib, la C_{max} du nératinib étant 3,2 fois supérieure et l'AUC 4,8 fois supérieure, par rapport au nératinib administré seul.

Les prévisions en fonction de modèles suggéraient que la co-administration d'une dose orale unique de 240 mg de nératinib en présence de fluconazole (200 mg une fois par jour pendant 8 jours), un inhibiteur modéré du CYP3A4, augmentait l'exposition systémique au nératinib, la C_{max} étant 1,3 fois supérieure et l'AUC 1,7 fois supérieure, par rapport au nératinib administré seul.

Les prévisions en fonction de modèles suggéraient que la co-administration d'une dose orale unique de 240 mg de nératinib en présence de vérapamil (120 mg deux fois par jour pendant 8 jours), un inhibiteur modéré du CYP3A4/puissant de la P-gp, augmentait l'exposition systémique au nératinib, la

C_{\max} étant 3,0 fois supérieure et l'AUC 4,0 fois supérieure, par rapport au nératinib administré seul (voir les rubriques 4.2, 4.4 et 4.5).

Effet des modificateurs du pH gastrique sur le nératinib

La co-administration de lansoprazole ou de ranitidine (1 x 300 mg) avec une dose unique de 240 mg de nératinib chez des volontaires sains a conduit à une diminution de l'exposition au nératinib d'environ 70 % ou 50 %, respectivement. L'importance de l'interaction de la ranitidine sur l'AUC du nératinib a été réduite d'environ 25 % par fractionnement de la dose de ranitidine administrée (2 x 150 mg) 2 heures après l'administration de nératinib (voir les rubriques 4.2, 4.4 et 4.5).

Effet d'autres traitements sur le nératinib

Aucune interaction médicamenteuse cliniquement pertinente apparente n'a été observée pour le nératinib lorsqu'il était co-administré avec la capécitabine, le paclitaxel, le trastuzumab, la vinorelbine, ou des anti-diarrhéiques (lopéramide) (voir la rubrique 4.5).

Effet du nératinib sur les substrats du CYP

Le nératinib et son métabolite M6 n'étaient pas de puissants inhibiteurs directs du CYP1A2, 2A6, 2B6, 2C8, 2C9, 2D6 ou 3A4 et aucune inhibition en fonction du temps n'est attendue. Le nératinib n'a pas été un inducteur de CYP1A2, 2B6, 2C9 ou 3A4.

Effet du nératinib sur les transporteurs

Aucune inhibition cliniquement pertinente de l'activité du transporteur de l'efflux BSEP humain n'a été observée *in vitro*, avec une valeur de CI_{50} rapportée $> 10 \mu\text{M}$. Le nératinib à $10 \mu\text{M}$ semblait inhiber le transporteur d'efflux BCRP, inhibition pouvant être cliniquement pertinente au niveau intestinal (voir la rubrique 4.5).

Dans les études *in vitro*, le nératinib était un inhibiteur des transporteurs de l'efflux glycoprotéine P (P-gp), observation confirmée par la suite par une étude clinique. Des doses orales multiples de nératinib 240 mg ont augmenté les expositions à la digoxine (augmentation de 54 et 32 % de la C_{\max} et de l'AUC, respectivement), sans impact sur son taux de clairance rénale (voir les rubriques 4.4 et 4.5). Le nératinib n'a pas produit d'activité inhibitrice à l'égard des transporteurs d'influx OATP1B1*1a, OATP1B3, OAT1, OAT3 et OCT2, avec des valeurs de CI_{50} rapportées $> 10 \mu\text{M}$. Le nératinib a produit une activité inhibitrice à l'égard du transporteur d'influx OCT1, avec une CI_{50} de $2,9 \mu\text{M}$.

Populations particulières

Insuffisance rénale

Aucune étude pharmacocinétique n'a été réalisée auprès de patients présentant une insuffisance rénale ou sous dialyse. Selon la modélisation pharmacocinétique de population, la clairance de la créatinine n'expliquait pas la variabilité entre les patients ; par conséquent, il n'est pas recommandé d'ajuster la dose pour les patients présentant une insuffisance rénale légère à modérée (voir les rubriques 4.2 et 4.4).

Insuffisance hépatique

Le nératinib est métabolisé essentiellement par le foie. Chez les patients présentant une insuffisance hépatique sévère préexistante (classe C de Child-Pugh) sans cancer, la clairance du nératinib était de 36 % inférieure et l'exposition au nératinib était environ trois fois supérieure à celles des volontaires sains (voir les rubriques 4.2 et 4.3).

5.3 Données de sécurité préclinique

Les effets indésirables suivants n'ont pas été observés dans les études cliniques, mais ont été constatés chez des animaux soumis à des niveaux d'exposition semblables à ceux utilisés pour l'homme et pourraient avoir une signification clinique.

Cancérogénèse, mutagénèse

Nerlynx n'était ni mutagène ni clastogène dans une batterie standard d'études de génotoxicité.

Les métabolites du nératinib M3, M6, M7 et M11 sont négatifs dans la batterie standard d'étude de génotoxicité in vitro.

Une étude de cancérogénicité de 6 mois réalisée auprès de souris transgéniques Tg.RasH2 et les données de deux ans sur les rats n'ont pas indiqué de potentiel cancérogène.

Toxicité pour la reproduction

Chez les lapins, aucun effet sur l'accouplement et la capacité des animaux à démarrer une gestation n'a été observé ; toutefois, une mortalité embryo-fœtale et des malformations morphologiques fœtales (tête bombée, dilatation des ventricules cérébraux et déformation des fontanelles antérieures et élargissement des fontanelles antérieures et/ou postérieures, par exemple) ont été observées à des doses pouvant être considérées comme cliniquement pertinentes.

Evaluation des risques environnementaux (ERA)

Des études d'évaluation des risques pour l'environnement ont montré que le nératinib a un potentiel persistant, bioaccumulable et toxique pour l'environnement (voir rubrique 6.6).

6. DONNÉES PHARMACEUTIQUES

6.1 Liste des excipients

Noyau du comprimé :

Mannitol (E421)
Cellulose microcristalline
Crospovidone
Povidone
Silice anhydre colloïdale
Stéarate de magnésium

Enrobage du comprimé

Alcool polyvinylique
Dioxyde de titane (E171)
Macrogol
Talc
Oxyde de fer rouge (E172)

6.2 Incompatibilités

Sans objet.

6.3 Durée de conservation

3 ans.

6.4 Précautions particulières de conservation

Conserver le flacon soigneusement fermé à l'abri de l'humidité.

Ce médicament ne nécessite pas de précautions particulières de conservation concernant la température.

6.5 Nature et contenu de l'emballage extérieur

Flacons blancs de 60 ml en polyéthylène haute densité (PEHD) avec un bouchon de sécurité enfants en polypropylène et un opercule scellé par induction.

Chaque flacon de comprimés contient une capsule de déshydratant en PEHD contenant 1 g de gel de silice.

Chaque flacon contient 180 comprimés.

6.6 Précautions particulières d'élimination

Ce médicament peut présenter un risque pour l'environnement (voir rubrique 5.3).

Tout médicament non utilisé ou déchet doit être éliminé conformément à la réglementation en vigueur.

7. TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

PIERRE FABRE MEDICAMENT

Les Cauquillous

81500 Lavaur

France

8. NUMÉRO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

EU/1/18/1311/001

9. DATE DE PREMIÈRE AUTORISATION/DE RENOUVELLEMENT DE L'AUTORISATION

Date de première autorisation : 31 août 2018

Date du dernier renouvellement :

10. DATE DE MISE À JOUR DU TEXTE

Des informations détaillées sur ce médicament sont disponibles sur le site internet de l'Agence européenne des médicaments <http://www.ema.europa.eu/>.

ANNEXE II

- A. FABRICANT RESPONSABLE DE LA LIBÉRATION DES LOTS**
- B. CONDITIONS OU RESTRICTIONS DE DÉLIVRANCE ET D'UTILISATION**
- C. AUTRES CONDITIONS ET OBLIGATIONS DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ**
- D. CONDITIONS OU RESTRICTIONS EN VUE D'UNE UTILISATION SÛRE ET EFFICACE DU MÉDICAMENT**

A. FABRICANT RESPONSABLE DE LA LIBÉRATION DES LOTS

Nom et adresse du fabricant responsable de la libération des lots

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

B. CONDITIONS OU RESTRICTIONS DE DÉLIVRANCE ET D'UTILISATION

Médicament soumis à prescription médicale restreinte (voir annexe I: Résumé des Caractéristiques du Produit, rubrique 4.2).

C. AUTRES CONDITIONS ET OBLIGATIONS DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

- **Rapports périodiques actualisés de sécurité (PSUR)**

Les exigences relatives à la soumission des rapports périodiques actualisés de sécurité pour ce médicament sont définies dans la liste des dates de référence pour l'Union (liste EURD) prévue à l'article 107 quater, paragraphe 7, de la directive 2001/83/CE et ses actualisations publiées sur le portail web européen des médicaments.

D. CONDITIONS OU RESTRICTIONS EN VUE D'UNE UTILISATION SÛRE ET EFFICACE DU MÉDICAMENT

- **Plan de gestion des risques (PGR)**

Le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché réalise les activités de pharmacovigilance et interventions requises décrites dans le PGR adopté et présenté dans le Module 1.8.2 de l'autorisation de mise sur le marché, ainsi que toutes actualisations ultérieures adoptées du PGR.

De plus, un PGR actualisé doit être soumis:

- à la demande de l'Agence européenne des médicaments;
 - dès lors que le système de gestion des risques est modifié, notamment en cas de réception de nouvelles informations pouvant entraîner un changement significatif du profil bénéfice/risque, ou lorsqu'une étape importante (pharmacovigilance ou réduction du risque) est franchie.
- **Mesures additionnelles de réduction du risque**

Avant le lancement de Nerlynx dans chaque État membre, le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché doit accepter le contenu et le format du programme pédagogique, y compris les supports de communication, les modalités de distribution et tout autre aspect du programme, avec l'autorité compétente nationale.

Le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché doit s'assurer que dans chaque État membre dans lequel Nerlynx est commercialisé, tous les professionnels de santé susceptibles d'utiliser/de dispenser Nerlynx, ainsi que tous les patients/soignants susceptibles de l'utiliser ont accès au/reçoivent le dossier éducatif suivant :

- matériel éducatif pour les médecins ;
- matériel d'information pour le patient.

Le matériel éducatif pour les médecins doit contenir :

- le résumé des caractéristiques du produit ;
- un guide à l'intention des professionnels de santé ;
- du matériel éducatif à l'intention des patients.
- **Le guide à l'intention des professionnels de santé** doit contenir les éléments clés suivants :
- nom du médicament, substance active et indication approuvée du médicament ;
- informations pertinentes relatives au problème de sécurité «toxicité gastro-intestinale (diarrhée)» (par exemple, gravité, sévérité, fréquence, délai de survenue, durée et réversibilité de l'EI si applicable) ;
- détails sur la population présentant un risque plus élevé de survenue du problème de sécurité susmentionné ;
- message clé à communiquer dans le cadre de l'orientation des patients sur la manière de prévenir le risque de toxicité gastro-intestinale et de le réduire au maximum grâce à une surveillance et à une prise en charge adaptées :
 - traitement prophylactique au moyen d'un médicament anti-diarrhéique ;
 - changements de régime alimentaire ;
 - ajustement posologique (avec lignes directrices relatives aux ajustements posologiques)/interruption du traitement.
- importance de restituer le matériel éducatif aux patients/soignants à la fin de l'orientation ;
- remarques sur l'importance de la déclaration des effets indésirables du médicament.
- **Matériel éducatif à l'intention des patients :**

Le kit d'informations du patient doit contenir :

- une note d'information au patient ;
- un guide de traitement à l'intention du patient/soignant ;
- «Mon journal de traitement».

Le guide à l'intention du patient/soignant doit contenir les messages clés suivants (dans un langage accessible à tous) :

- nom du médicament, substance active et indication approuvée du médicament ;
- informations pertinentes relatives à la toxicité gastro-intestinale (diarrhée) [détail des signes et symptômes, par exemple (gravité, sévérité, fréquence, délai de survenue, durée, risques et conséquences)] ;
- messages clés sur la manière de prévenir le risque de toxicité gastro-intestinale et de le réduire au maximum grâce à une prise en charge et une surveillance adaptées (avec une référence au journal de traitement) :
 - traitement prophylactique au moyen d'un médicament anti-diarrhéique ;
 - changements de régime alimentaire ;
 - moment où il convient d'alerter un professionnel de santé et importance pour tout ajustement futur du traitement ;
- remarque sur l'importance de lire la note d'information au patient ;
- remarques sur l'importance de la déclaration des effets indésirables du médicament.

ANNEXE III
ÉTIQUETAGE ET NOTICE

A. ÉTIQUETAGE

**MENTIONS DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTÉRIEUR ET SUR LE
CONDITIONNEMENT PRIMAIRE**

EMBALLAGE EXTÉRIEUR ET FLACON

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

Nerlynx 40 mg comprimés pelliculés
nélatinib

2. COMPOSITION EN SUBSTANCE(S) ACTIVE(S)

Chaque comprimé pelliculé contient du maléate de nélatinib, équivalent à 40 mg de nélatinib.

3. LISTE DES EXCIPIENTS

4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU

180 comprimés

5. MODE ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

Lire la notice avant utilisation.
Voie orale.

**6. MISE EN GARDE SPÉCIALE INDIQUANT QUE LE MÉDICAMENT DOIT ÊTRE
CONSERVÉ HORS DE VUE ET DE PORTÉE DES ENFANTS**

Tenir hors de la vue et de la portée des enfants.

7. AUTRE(S) MISE(S) EN GARDE SPÉCIALE(S), SI NÉCESSAIRE

Ne pas avaler le déshydratant.

8. DATE DE PÉREMPTION

EXP

9. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES DE CONSERVATION

Conserver le flacon soigneusement fermé à l'abri de l'humidité.

10. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES D'ÉLIMINATION DES MÉDICAMENTS NON UTILISÉS OU DES DÉCHETS PROVENANT DE CES MÉDICAMENTS S'IL Y A LIEU

Tout médicament non utilisé ou déchet doit être éliminé conformément à la réglementation en vigueur.

11. NOM ET ADRESSE DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

PIERRE FABRE MEDICAMENT
Les Cauquillous
81500 Lavaur
France

12. NUMÉRO D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

EU/1/18/1311/001

13. NUMÉRO DU LOT

Lot

14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DÉLIVRANCE

15. INDICATIONS D'UTILISATION

16. INFORMATIONS EN BRAILLE

nerlynx 40 mg

17. IDENTIFIANT UNIQUE - CODE-BARRES 2D

Emballage extérieur :
code-barres 2D portant l'identifiant unique inclus.

18. IDENTIFIANT UNIQUE - DONNÉES LISIBLES PAR LES HUMAINS

Emballage extérieur :
PC
SN
NN

B. NOTICE

Notice: Information du patient

Nerlynx 40 mg comprimés pelliculés nélatinib

Veillez lire attentivement cette notice avant de prendre ce médicament car elle contient des informations importantes pour vous.

- Gardez cette notice. Vous pourriez avoir besoin de la relire.
- Si vous avez d'autres questions, interrogez votre médecin ou votre pharmacien.
- Ce médicament vous a été personnellement prescrit. Ne le donnez pas à d'autres personnes. Il pourrait leur être nocif, même si les signes de leur maladie sont identiques aux vôtres.
- Si vous ressentez un quelconque effet indésirable, parlez-en à votre médecin ou votre pharmacien. Cela s'applique aussi à tout effet indésirable qui ne serait pas mentionné dans cette notice. Voir rubrique 4.

Que contient cette notice?

1. Qu'est-ce que Nerlynx et dans quels cas est-il utilisé
2. Quelles sont les informations à connaître avant de prendre Nerlynx
3. Comment prendre Nerlynx
4. Quels sont les effets indésirables éventuels
5. Comment conserver Nerlynx
6. Contenu de l'emballage et autres informations

1. Qu'est-ce que Nerlynx et dans quels cas est-il utilisé

Qu'est-ce que Nerlynx

Nerlynx contient la substance active «nélatinib». Il appartient à un groupe de médicaments appelés «inhibiteurs de tyrosine kinase», qui sont utilisés pour bloquer les cellules cancéreuses et traiter le cancer du sein.

Dans quels cas Nerlynx est-il utilisé

Nerlynx est utilisé chez les patients présentant un cancer du sein précoce :

- à récepteurs hormonaux positifs (HR positif) et positif au récepteur 2 du facteur de croissance épidermique humain (HER2 positif) et
- qui a été traité préalablement au moyen d'un autre médicament appelé «trastuzumab».

Le «récepteur HER2» est une protéine présente à la surface des cellules de l'organisme. Il aide à contrôler la croissance d'une cellule du sein saine. Dans le cadre du cancer du sein HER2 positif, les cellules cancéreuses présentent un grand nombre de récepteurs HER2 à leur surface, ce qui entraîne une division et une croissance accélérée des cellules cancéreuses.

Les « récepteurs hormonaux » sont également des protéines exprimées à l'intérieur des cellules de certains tissus. Les œstrogènes et la progestérone se lient à ces protéines et régulent l'activité des cellules. Dans le cancer du sein HR positif, la division et la croissance des cellules tumorales peuvent être stimulées par les oestrogènes et la progestérone.

Avant d'utiliser Nerlynx, votre cancer doit avoir été testé afin de confirmer qu'il est bien HR positif et HER2 positif. Vous devez également impérativement avoir reçu un traitement préalable à base de trastuzumab.

Comment Nerlynx fonctionne-t-il

Nerlynx agit en bloquant les récepteurs HER2 présents à la surface des cellules cancéreuses, ce qui contribue à empêcher les cellules de se diviser et de croître.

2. Quelles sont les informations à connaître avant de prendre Nerlynx

Ne prenez jamais Nerlynx

- si vous êtes allergique au nératinib ou à l'un des autres composants contenus dans ce médicament (mentionnés dans la rubrique 6),
- si vous avez un problème hépatique sévère,
- si vous prenez de la rifampicine (un médicament contre la tuberculose),
- si vous prenez de la carbamazépine ou de la phénytoïne (des médicaments contre les crises convulsives),
- si vous prenez du millepertuis (une plante contre la dépression).

Avertissements et précautions

Adressez-vous à votre médecin ou à votre pharmacien avant de prendre Nerlynx.

Vous devez prendre un médicament anti-diarrhéique dès l'instauration du traitement par Nerlynx

Nerlynx peut donner lieu à une diarrhée à un stade précoce du traitement. Par conséquent, vous devez prendre un médicament anti-diarrhéique pour que votre diarrhée ne devienne pas sévère et pour éviter une déshydratation pendant le traitement par Nerlynx.

Tests et vérifications à effectuer pour détecter d'éventuels problèmes hépatiques

Nerlynx peut entraîner des changements de votre fonction hépatique ; ces changements sont détectables au moyen d'analyses sanguines. Votre médecin réalisera des analyses sanguines avant et pendant votre traitement par Nerlynx. Votre médecin interrompra votre traitement par Nerlynx si de graves problèmes ressortent de vos analyses hépatiques.

Enfants et adolescents

Ne pas utiliser chez les enfants de moins de 18 ans. La sécurité de Nerlynx et la mesure dans laquelle ce médicament est efficace n'ont pas fait l'objet d'études pour ce groupe d'âge.

Autres médicaments et Nerlynx

Informez votre médecin ou pharmacien si vous prenez, avez récemment pris ou pourriez prendre tout autre médicament, car Nerlynx peut affecter la façon dont certains médicaments agissent. Par ailleurs, certains médicaments peuvent affecter la façon dont Nerlynx agit.

En particulier, informez votre médecin ou votre pharmacien si vous prenez l'un des médicaments suivants :

- la rifampicine (un médicament utilisé pour la tuberculose) ;
- la carbamazépine, le phénobarbital ou la phénytoïne (des médicaments utilisés pour les crises convulsives) ;
- le millepertuis (une plante utilisée pour la dépression) ;
- le kétoconazole, le voriconazole, l'itraconazole ou le fluconazole (des médicaments utilisés pour les infections fongiques) ;
- l'érythromycine ou la clarithromycine (des médicaments utilisés pour les infections bactériennes) ;
- les inhibiteurs de la protéase (des médicaments antiviraux) ;
- la néfazodone (un médicament utilisé pour traiter la dépression) ;
- le diltiazem ou le vérapamil (des médicaments utilisés pour l'hypertension artérielle et les douleurs thoraciques) ;
- le dabigatran ou la digoxine (un médicament utilisé pour les problèmes cardiaques) ;
- la rosuvastatine (un médicament utilisé pour traiter une augmentation du cholestérol dans le sang) ;
- l'irinotécan (un médicament utilisé dans les cancers colorectaux) ;
- la sulfasalazine (un médicament anti-inflammatoire intestinal) ;
- les médicaments utilisés pour les problèmes d'estomac, tels que :
 - le lansoprazole, l'oméprazole ou des médicaments similaires que l'on appelle «inhibiteurs de la pompe à protons (IPP)» ne sont pas recommandés ;

- la ranitidine, la cimétidine ou des médicaments similaires que l'on appelle « antagonistes des récepteurs H₂ ». Le nératinib doit être pris 10 heures après l'administration d'un antagoniste des récepteurs H₂ et au moins 2 heures avant la dose suivante d'antagoniste des récepteurs H₂ ;
- les médicaments antiacides (il convient d'espacer d'au moins trois heures l'administration de ces médicaments et de Nerlynx).

Si vous êtes dans l'une des situations mentionnées ci-dessus (ou en cas de doute), adressez-vous à votre médecin ou à votre pharmacien avant de prendre Nerlynx.

Nerlynx avec des aliments et boissons

Ne prenez pas de pamplemousse ni de grenade pendant votre traitement par Nerlynx ; cela implique de ne pas manger de pamplemousse, de ne pas boire de jus de pamplemousse et de ne pas prendre de compléments alimentaires pouvant en contenir. Cette interdiction s'impose, car ces fruits peuvent interagir avec Nerlynx et affecter son fonctionnement.

Grossesse

Si vous êtes enceinte, votre médecin évaluera le bénéfice potentiel pour vous et le risque pour le fœtus avant de vous prescrire ce médicament. Si vous tombez enceinte pendant la prise de ce médicament, votre médecin évaluera le bénéfice potentiel pour vous et le risque pour le fœtus résultant de la poursuite de ce traitement.

Contraception

Les femmes en âge de procréer doivent utiliser une méthode de contraception efficace, y compris une méthode de type barrière :

- pendant la prise de Nerlynx et
- pendant un mois après la fin du traitement.

Les hommes doivent utiliser une méthode de contraception efficace de type barrière (telle qu'un préservatif) :

- pendant la prise de Nerlynx et
- pendant trois mois après la fin du traitement.

Allaitement

Adressez-vous à votre médecin avant de prendre Nerlynx si vous allaitez ou si vous avez l'intention d'allaiter, car de petites quantités de ce médicament peuvent passer dans le lait maternel. Le cas échéant, votre médecin vous parlera des bénéfices et des risques de la prise de Nerlynx pendant l'allaitement.

Conduite de véhicules et utilisation de machines

Nerlynx a une influence mineure sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines. Les effets indésirables de Nerlynx (déshydratation et vertiges dus à la diarrhée, fatigue et évanouissement, par exemple) peuvent affecter la façon dont vous réalisez des tâches nécessitant des capacités de jugement, motrices ou cognitives.

3. Comment prendre Nerlynx

Veillez à toujours prendre ce médicament en suivant exactement les indications de votre médecin. Vérifiez auprès de votre médecin ou pharmacien en cas de doute.

Quelle posologie de Nerlynx prendre

La dose recommandée de Nerlynx est de six comprimés une fois par jour (240 mg au total).

- Prenez les comprimés avec un repas. Ne pas les écraser ou les dissoudre.
- Prenez tous les comprimés avec de l'eau, environ au même moment chaque jour, de préférence le matin.

La durée du traitement est d'un an.

Vous devez prendre un médicament anti-diarrhéique dès l'instauration du traitement par Nerlynx

Nerlynx peut donner lieu à une diarrhée tôt au cours du traitement sauf si des médicaments anti-diarrhéiques sont pris afin de prévenir ou de réduire la diarrhée. La diarrhée survient généralement tôt au cours du traitement par Nerlynx et peut être grave et entraîner une déshydratation.

- Commencez à prendre le médicament anti-diarrhéique prescrit par votre médecin avec la première dose de Nerlynx.
- Votre médecin vous expliquera comment prendre le médicament anti-diarrhéique.
- Continuez à prendre ce médicament anti-diarrhéique pendant le premier mois ou les deux premiers mois du traitement par Nerlynx. Votre médecin vous informera si vous devez continuer à prendre le médicament anti-diarrhéique après les deux premiers mois de traitement afin de garder votre diarrhée sous contrôle.
- Votre médecin vous informera également si vous devez changer la dose de Nerlynx que vous recevez pour cause de diarrhée.

Si vous avez pris plus de Nerlynx que vous n'auriez dû, prenez immédiatement contact avec un médecin ou un centre hospitalier. Emportez la boîte du médicament avec vous.

Si vous avez pris plus de Nerlynx que vous n'auriez dû, les effets indésirables associés peuvent comprendre les suivants : diarrhée, nausée, vomissements et déshydratation.

Si vous oubliez de prendre Nerlynx

- Si vous oubliez une dose, attendez jusqu'au lendemain pour prendre la dose suivante.
- Ne prenez pas de dose double pour compenser la dose que vous avez oublié de prendre.

Si vous arrêtez de prendre Nerlynx

- N'arrêtez pas de prendre Nerlynx sans d'abord consulter votre médecin.

Si vous avez d'autres questions sur l'utilisation de ce médicament, demandez plus d'informations à votre médecin ou à votre pharmacien.

4. Quels sont les effets indésirables éventuels

Comme tous les médicaments, ce médicament peut provoquer des effets indésirables, mais ils ne surviennent pas systématiquement chez tout le monde. Les effets indésirables suivants peuvent survenir lors de la prise de ce médicament :

Diarrhée

Nerlynx peut donner lieu à une diarrhée tôt dans le cours du traitement sauf si des médicaments anti-diarrhéiques sont pris afin de prévenir ou de réduire la diarrhée. Cette diarrhée peut être grave et entraîner une déshydratation. Pour plus d'informations sur le médicament anti-diarrhéique que vous devez prendre en même temps que Nerlynx, veuillez consulter la rubrique 3.

Prenez contact avec votre médecin si :

- vous présentez une diarrhée qui persiste (il pourra vous donner des conseils sur la façon de garder votre diarrhée sous contrôle) ;
- vous avez des vertiges ou vous sentez faibles en raison de la diarrhée dont vous souffrez ; sinon, rendez-vous immédiatement à l'hôpital.

Problèmes hépatiques

Nerlynx peut entraîner des changements de votre fonction hépatique ; ces changements sont détectables au moyen d'analyses sanguines. Il est possible que vous présentiez des signes et symptômes de problèmes hépatiques (coloration jaune de la peau et/ou des yeux, urines foncées et selles claires, par exemple), mais il est également possible que vous n'en présentiez aucun. Votre médecin réalisera des analyses sanguines avant et pendant votre traitement par Nerlynx. Votre médecin interrompra votre traitement par Nerlynx si de graves problèmes ressortent de vos analyses hépatiques.

Autres effets indésirables

Signalez à votre médecin ou pharmacien si vous ressentez l'un des effets indésirables suivants :

Très fréquents (pouvant toucher plus d'une personne sur 10)

- diarrhée ;
- douleur à l'estomac, nausée ou vomissements, perte d'appétit ;
- bouche sèche ou enflammée, y compris cloques et aphtes buccaux ;
- éruption cutanée ;
- crampes ou spasmes musculaires ;
- sensation de forte fatigue.

Fréquents (pouvant toucher jusqu'à une personne sur 10)

- sensation de brûlure pendant la miction et besoin fréquent et pressant d'uriner (symptômes potentiels d'infection des voies urinaires) ;
- déshydratation ;
- évanouissement ;
- saignements de nez ;
- légers maux de ventre ;
- sécheresse de la bouche ;
- modifications des résultats des analyses sanguines de la fonction hépatique ;
- troubles unguéaux, y compris ongles qui se fendent ou changement de couleur ;
- peau sèche, y compris crevasses cutanées ;
- modifications des résultats des analyses de la fonction rénale ;
- perte de poids.

Peu fréquents (pouvant affecter jusqu'à une personne sur 100)

- insuffisance rénale ;
- modifications des résultats des analyses sanguines de la fonction hépatique (augmentation de la bilirubinémie, par exemple).

Si vous ressentez l'un des effets indésirables ci-dessous, signalez-le à votre médecin ou votre pharmacien.

Déclaration des effets secondaires

Si vous ressentez un quelconque effet indésirable, parlez-en à votre médecin ou votre pharmacien. Cela s'applique aussi à tout effet indésirable qui ne serait pas mentionné dans cette notice. Vous pouvez également déclarer les effets indésirables directement via **le système national de déclaration décrit en [Annexe V](#)**. En signalant les effets indésirables, vous contribuez à fournir davantage d'informations sur la sécurité du médicament.

5. Comment conserver Nerlynx

Tenir ce médicament hors de la vue et de la portée des enfants.

N'utilisez pas ce médicament après la date de péremption indiquée sur le flacon et sur l'emballage après EXP. La date de péremption fait référence au dernier jour de ce mois.

Ce médicament ne nécessite pas de précautions particulières de conservation concernant la température.

Conserver le flacon soigneusement fermé à l'abri de l'humidité.

N'utilisez pas Nerlynx si vous remarquez que l'emballage semble endommagé ou présente des signes d'effraction (par exemple, si l'opercule est cassé).

Ne jetez aucun médicament au tout-à-l'égout ou avec les ordures ménagères. Demandez à votre pharmacien comment éliminer les médicaments que vous n'utilisez plus. Ces mesures contribueront à protéger l'environnement.

6. Contenu de l'emballage et autres informations

Ce que contient Nerlynx

- La substance active est le nératinib. Chaque comprimé pelliculé contient du maléate de nératinib équivalent à 40 mg de nératinib.
- Les autres composants sont :
 - Noyau du comprimé : mannitol (E421), cellulose microcristalline, crospovidone, povidone, silice anhydre colloïdale, stéarate de magnésium
 - Enrobage du comprimé : alcool polyvinylique, dioxyde de titane (E171), macrogol, talc, oxyde de fer rouge (E172)

Comment se présente Nerlynx et contenu de l'emballage extérieur

Les comprimés pelliculés sont rouges, ovales, et portent la mention «W104» gravée sur une face, tandis que l'autre face est vierge.

Les comprimés pelliculés de Nerlynx sont conditionnés dans des flacons blancs en polyéthylène haute densité (PEHD) avec un bouchon de sécurité enfants en polypropylène et un opercule scellé par induction servant de témoin d'effraction. Chaque flacon contient 180 comprimés pelliculés.

Chaque flacon de comprimés contient une capsule de déshydratant en PEHD contenant 1 g de gel de silice. Ne pas avaler le déshydratant. Laissez-le à l'intérieur du flacon.

Titulaire de l'Autorisation de mise sur le marché

PIERRE FABRE MEDICAMENT

Les Cauquillous

81500 Lavaur

France

Fabricant

Pierre Fabre Médicament Production – Cahors

Site de Cahors

Le Payrat

46000 Cahors

France

La dernière date à laquelle cette notice a été révisée est MM/AAAA.

Autres sources d'informations

Des informations détaillées sur ce médicament sont disponibles sur le site internet de l'Agence européenne des médicaments <http://www.ema.europa.eu>.
