

**ANEXO I**  
**RESUMO DAS CARACTERÍSTICAS DO MEDICAMENTO**

## **1. NOME DO MEDICAMENTO**

Nerlynx 40 mg comprimidos revestidos por película

## **2. COMPOSIÇÃO QUALITATIVA E QUANTITATIVA**

Cada comprimido revestido por película contém maleato de neratinib, equivalente a 40 mg de neratinib.

Lista completa de excipientes, ver secção 6.1.

## **3. FORMA FARMACÊUTICA**

Comprimido revestido por película.

Comprimido oval, revestido por película vermelha, com «W104» gravado numa das faces. As dimensões do comprimido são de 10,5 mm × 4,3 mm, com uma espessura de 3,1 mm.

## **4. INFORMAÇÕES CLÍNICAS**

### **4.1 Indicações terapêuticas**

Nerlynx é indicado para o tratamento adjuvante prolongado de doentes adultos com cancro da mama em estadio precoce com receptores hormonais positivos, com amplificação/sobre-expressão do HER2 e que tenham concluído a terapêutica adjuvante à base de trastuzumab há menos de um ano.

### **4.2 Posologia e modo de administração**

O tratamento com Nerlynx deve ser iniciado e supervisionado por um médico com experiência na administração de medicamentos antineoplásicos.

#### Posologia

A dose recomendada de Nerlynx é de 240 mg (seis comprimidos de 40 mg), tomados por via oral, uma vez por dia, continuamente durante um ano. Nerlynx deve ser tomado com alimentos, preferencialmente de manhã. Os doentes devem iniciar o tratamento no período de 1 ano após a conclusão do tratamento com trastuzumab.

#### *Alterações da dose devido a reações adversas*

A alteração da dose de Nerlynx é recomendada com base na segurança e tolerabilidade individuais. O controlo de algumas reações adversas pode exigir a interrupção e/ou redução da dose conforme apresentado na Tabela 1, na Tabela 2, na Tabela 3 e na Tabela 4.

Nerlynx deve ser descontinuado nos seguintes casos:

- Doentes que não conseguem recuperar de toxicidade relacionada com o tratamento de Grau 0 a Grau 1,
- Para toxicidades que resultam num atraso do tratamento > 3 semanas, ou
- Doentes que sejam incapazes de tolerar 120 mg por dia

Situações clínicas adicionais podem resultar em ajustes posológicos conforme clinicamente indicado (por ex., toxicidades intoleráveis, reações adversas persistentes de Grau 2, etc.).

**Tabela 1: Alterações da dose de Nerlynx devido a reações adversas**

<b>Nível de dose</b>	<b>Dose de Nerlynx</b>
Dose inicial recomendada	240 mg por dia
Primeira redução da dose	200 mg por dia
Segunda redução da dose	160 mg por dia
Terceira redução da dose	120 mg por dia

**Tabela 2: Alterações e gestão da dose de Nerlynx - toxicidades gerais\***

<b>Gravidade da toxicidade<sup>†</sup></b>	<b>Medidas</b>
Grau 3	Interromper o tratamento com Nerlynx até à recuperação para Grau <1 ou estado inicial no prazo de 3 semanas após a interrupção do tratamento. Em seguida, retomar o tratamento com Nerlynx no nível posológico imediatamente abaixo. Caso não se verifique a recuperação da toxicidade de Grau 3 no prazo de 3 semanas, descontinuar Nerlynx permanentemente.
Grau 4	Descontinuar Nerlynx permanentemente.

\* Consultar a Tabela 3 e a Tabela 4 abaixo para controlo da diarreia e da hepatotoxicidade

† De acordo com a escala CTCAE v4.0

#### *Alterações da dose devido a diarreia*

O controlo da diarreia requer a utilização correta de um medicamento antidiarreico, alterações alimentares e alterações da dose de Nerlynx. As orientações relativas ao ajuste das doses de Nerlynx no contexto de diarreia são apresentadas na Tabela 3.

**Tabela 3: Alterações da dose devido a diarreia**

<b>Gravidade da diarreia*</b>	<b>Medidas</b>
<ul style="list-style-type: none"> <li>Diarreia de Grau 1 [aumento &lt; 4 dejeções por dia em relação ao estado inicial]</li> <li>Diarreia de Grau 2 [aumento de 4-6 dejeções por dia em relação ao estado inicial] com uma duração &lt; 5 dias</li> <li>Diarreia de Grau 3 [aumento de ≥ 7 dejeções por dia em relação ao estado inicial; incontinência; indicação para hospitalização; limitação das atividades de cuidados pessoais da vida diária] com uma duração ≤ 2 dias</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Ajustar o tratamento antidiarreico</li> <li>Alterações da dieta</li> <li>Deve manter-se a ingestão de cerca 2 litros/dia de líquidos para evitar a desidratação</li> <li>Assim que o acontecimento melhore para Grau &lt;1 ou estado inicial, considerar retomar a profilaxia antidiarreica, conforme adequado, com cada administração subsequente de Nerlynx (ver secção 4.4).</li> </ul>

Gravidade da diarreia*	Medidas
<ul style="list-style-type: none"> <li>Qualquer grau com complicações<sup>†</sup></li> <li>Diarreia de Grau 2 que dura 5 dias ou mais<sup>‡</sup></li> <li>Diarreia de Grau 3 que dura entre 2 dias e 3 semanas<sup>‡</sup></li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Interromper o tratamento com Nerlynx</li> <li>Alterações da dieta</li> <li>Deve manter-se a ingestão de cerca 2 litros/dia de líquidos para evitar a desidratação</li> <li>Caso a diarreia melhore para Grau &lt;1 no prazo de uma semana ou menos, retomar a mesma dose de tratamento com Nerlynx.</li> <li>Caso a diarreia melhore para Grau &lt;1 por um período superior a uma semana, retomar o tratamento com Nerlynx numa dose reduzida (ver Tabela 1).</li> <li>Assim que o acontecimento melhore para Grau &lt;1 ou estado inicial, considerar retomar a profilaxia antidiarreica, conforme adequado, com cada administração subsequente de Nerlynx (ver secção 4.4).</li> <li>Se a diarreia de Grau 3 persistir por um período superior a 3 semanas, descontinuar permanentemente o tratamento com Nerlynx.</li> </ul>
<ul style="list-style-type: none"> <li>Diarreia de Grau 4 [consequências potencialmente fatais; indicação para intervenção urgente]</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Descontinuar permanentemente o tratamento com Nerlynx</li> </ul>
<ul style="list-style-type: none"> <li>Retorno da diarreia para Grau 2 ou superior com 120 mg por dia</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Descontinuar permanentemente o tratamento com Nerlynx</li> </ul>

\* De acordo com a escala CTCAE v4.0

† As complicações incluem desidratação, febre, hipotensão, insuficiência renal, ou neutropenia de Grau 3 ou 4

‡ Apesar do tratamento com a terapêutica ideal

#### *Alterações da dose devido a hepatotoxicidade*

As orientações para ajuste da dose de Nerlynx no caso de toxicidade hepática são apresentadas na Tabela 4. (ver secção 4.4).

**Tabela 4: Alterações da dose devido a hepatotoxicidade**

Gravidade da hepatotoxicidade*	Medidas
<ul style="list-style-type: none"> <li>ALT de Grau 3 (&gt;5-20 x LSN) OU</li> <li>Bilirrubina de Grau 3 (&gt;3-10 x LSN)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Interromper o tratamento com Nerlynx até à recuperação para Grau &lt;1</li> <li>Avaliar causas alternativas</li> <li>Retomar o tratamento com Nerlynx no nível posológico imediatamente inferior se a recuperação para Grau &lt;1 ocorrer no período de 3 semanas. Se ocorrer novamente bilirrubina ou ALT de Grau 3, apesar de uma redução da dose, descontinuar permanentemente o tratamento com Nerlynx.</li> <li>Se a hepatotoxicidade de Grau 3 persistir por mais de 3 semanas, descontinuar permanentemente o tratamento com Nerlynx.</li> </ul>
<ul style="list-style-type: none"> <li>ALT de Grau 4 (&gt;20 x LSN) OU</li> <li>Bilirrubina de Grau 4 (&gt;10 x LSN)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Descontinuar permanentemente o tratamento com Nerlynx</li> <li>Avaliar causas alternativas</li> </ul>

LSN=Límite Superior do Normal; ALT= Alanina Aminotransferase

\* De acordo com a escala CTCAE v4.0

### *Dose esquecida*

As doses esquecidas não devem ser compensadas e o tratamento deve ser retomado na próxima dose diária habitual (ver secção 4.9).

### *Toranja e romã*

Não é recomendada a administração concomitante de neratinib com toranja ou romã/sumo de toranja ou de romã (ver secções 4.4 e 4.5).

### *Utilização de inibidores do CYP3A4/gp-P*

Se a utilização do inibidor não puder ser evitada, reduzir a dose de Nerlynx:

- para 40 mg (um comprimido de 40 mg) tomado uma vez por dia com um inibidor potente do CYP3A4/gp-P.
- para 40 mg (um comprimido) tomado uma vez por dia com um inibidor moderado do CYP3A4/gp-P. Se bem tolerado, aumentar para 80 mg durante pelo menos 1 semana, posteriormente para 120 mg durante pelo menos 1 semana, e para 160 mg como dose máxima diária. O doente deverá ser cuidadosamente monitorizado, especialmente em relação aos efeitos gastrointestinais, incluindo diarreia e hepatotoxicidade.

Após a descontinuação de um inibidor potente ou moderado do CYP3A4/gp-P, reinicie o tratamento com a dose anterior de 240 mg de Nerlynx (ver secções 4.4, 4.5 e 5.2).

### *Antagonistas do recetor-H<sub>2</sub> e antiácidos*

Se forem utilizados antagonistas do recetor-H<sub>2</sub>, Nerlynx deve ser tomado pelo menos 2 horas antes ou 10 horas após a toma do antagonista do recetor-H<sub>2</sub>. A administração de Nerlynx e antiácidos deverá ser feita com um intervalo de pelo menos 3 horas (ver secções 4.4, 4.5 e 5.2).

### Populações especiais

#### *Doentes com compromisso renal*

Não é necessário o ajuste da dose em doentes com compromisso renal ligeiro a moderado. Nerlynx não foi estudado em doentes com compromisso renal grave, incluindo doentes em diálise. Não se recomenda o tratamento de doentes com compromisso renal grave ou em diálise (ver secção 5.2).

#### *Doentes com compromisso hepático*

Não é necessário o ajuste da dose em doentes com compromisso hepático de Classe A ou B de Child-Pugh (ligeiro a moderado) (ver secção 5.2).

#### *Idosos*

Não é necessário qualquer ajuste da dose. Não existem dados em doentes com  $\geq 85$  anos de idade.

#### *População pediátrica*

Não existe utilização relevante de Nerlynx na população pediátrica para a indicação de cancro da mama.

#### Modo de administração

Nerlynx é para administração por via oral. Os comprimidos devem ser engolidos inteiros preferencialmente com água e não devem ser esmagados nem dissolvidos. Os comprimidos devem ser tomados com alimentos, preferencialmente de manhã (ver secção 5.2).

## **4.3 Contraindicações**

Hipersensibilidade à substância ativa ou a qualquer um dos excipientes mencionados na secção 6.1.

A administração concomitante com os medicamentos seguintes que são indutores potentes da isoforma CYP3A4/gp-P do citocromo P450, tais como (ver secções 4.5 e 5.2):

- carbamazepina, fenitoína (antiepiléticos)
- Erva de S. João (*Hypericum perforatum*) (produto à base de plantas)
- rifampicina (antimicobacteriano)

Compromisso hepático grave (Classe C de Child-Pugh) (ver secção 5.2).

#### 4.4 Advertências e precauções especiais de utilização

##### Diarreia

Foram notificados casos de diarreia durante o tratamento com Nerlynx (ver secções 4.2 e 4.8). A diarreia pode ser grave e associada a desidratação.

A diarreia ocorre geralmente numa fase inicial, durante a primeira ou segunda semana de tratamento com Nerlynx, e pode ser recorrente.

Os doentes devem ser instruídos a iniciar tratamento profilático com um medicamento antidiarreico com a primeira dose de Nerlynx e a manter a dose regular do medicamento antidiarreico durante os primeiros 1-2 meses de tratamento com Nerlynx, titulando a dose para 1-2 movimentos intestinais por dia.

##### Idosos

Os doentes idosos ( $\geq 65$  anos de idade) apresentam um risco mais elevado de insuficiência renal e desidratação, que podem ser uma complicaçāo da diarreia, pelo que devem ser cuidadosamente monitorizados.

##### Doentes com um distúrbio gastrointestinal crónico significativo

Os doentes com um distúrbio gastrointestinal crónico significativo com diarreia como um sintoma principal não foram incluídos no estudo principal, pelo que devem ser cuidadosamente monitorizados.

##### Compromisso renal

Os doentes com compromisso renal apresentam um risco mais elevado de complicações de desidratação se desenvolverem diarreia, pelo que devem ser cuidadosamente monitorizados (ver secções 4.2 e 5.2).

##### Função hepática

Foi notificada hepatotoxicidade em doentes tratados com Nerlynx. Os testes da função hepática, incluindo alanina aminotransferase (ALT), aspartato aminotransferase (AST) e bilirrubina total devem ser monitorizados na semana 1, em seguida, mensalmente durante os primeiros 3 meses e, posteriormente, a cada 6 semanas durante o tratamento ou conforme clinicamente indicado (ver secção 4.2).

Os doentes que apresentem diarreia  $\geq$  Grau 3 que exija tratamento com fluidos intravenosos, ou quaisquer sinais ou sintomas de hepatotoxicidade, tais como agravamento da fadiga, náuseas, vômitos, icterícia, dor no quadrante superior direito ou sensibilidade, febre, erupção cutânea ou eosinofilia, devem ser avaliados quanto a alterações nos testes da função hepática.

A bilirrubina fracionada e o tempo de protrombina devem ser igualmente recolhidos durante a avaliação da hepatotoxicidade.

##### Função ventricular esquerda

Foi associada disfunção ventricular esquerda à inibição do HER2. Nerlynx não foi estudado em doentes com fração de ejeção ventricular esquerda (FEVE) abaixo do limite inferior normal ou com antecedentes de doença cardíaca significativa. Em doentes com fatores de risco cardíaco conhecidos deve ser realizada monitorização cardíaca, incluindo a avaliação da FEVE, conforme clinicamente indicado.

### Inibidores da bomba de protões, antagonistas do recetor-H2 e antiácidos

Os tratamentos que aumentam o pH gastrointestinal podem reduzir a absorção de neratinib, diminuindo assim a exposição sistémica. Não é recomendada a administração concomitante com inibidores da bomba de protões (IBP) (ver secções 4.5 e 5.2).

No caso de administração de antagonistas do recetor-H<sub>2</sub> ou antiácidos, as modalidades de administração devem ser adaptadas (ver secções 4.2, 4.5 e 5.2).

### Gravidez

O neratinib pode causar danos fetais quando administrado a mulheres grávidas (ver secção 4.6).

### Afeções dos tecidos cutâneos e subcutâneos

Nerlynx está associado a doenças dos tecidos cutâneos e subcutâneos. Os doentes com doenças dos tecidos cutâneos e subcutâneos devem ser cuidadosamente monitorizados (ver secção 4.8).

### Tratamento concomitante com inibidores do CYP3A4 e gp-P

O tratamento concomitante com inibidores potentes ou moderados do CYP3A4 e da gp-P não é recomendado devido ao risco de exposição aumentada ao neratinib. Se a utilização do inibidor não puder ser evitada, a dose de Nerlynx deverá ser ajustada (ver secções 4.2, 4.5 e 5.2).

### Toranja e romã

Sumos de toranja ou de romã podem inibir o CYP3A4 e/ou a gp-P e devem ser evitados durante o tratamento com Nerlynx (ver secções 4.2 e 4.5).

### Tratamento concomitante com indutores moderados do CYP3A4 e da gp-P

O tratamento concomitante com indutores moderados do CYP3A4 e da gp-P não é recomendado, pois pode levar a uma perda de eficácia do neratinib (ver secções 4.5 e 5.2).

### Tratamento concomitante com substratos da gp-P

Os doentes que são tratados concomitantemente com agentes terapêuticos com uma janela terapêutica estreita, cuja absorção envolve transportadores da gp-P no trato gastrointestinal, devem ser cuidadosamente monitorizados (ver secções 4.5 e 5.2).

## **4.5 Interações medicamentosas e outras formas de interação**

### Efeitos de outras substâncias sobre o neratinib

O neratinib é metabolizado principalmente pelo CYP3A4 e é um substrato da gp-P.

#### *Indutores do CYP3A4/gp-P*

Um estudo clínico demonstrou que a utilização concomitante de indutores potentes do CYP3A4/gp-P reduziu significativamente a exposição ao neratinib. Consequentemente, a utilização concomitante de neratinib com indutores potentes do CYP3A4/ gp-P está contraindicada (ex. indutores potentes: fenitoína, carbamazepina, rifampicina, ou preparações à base de plantas contendo erva de S. João/*Hypericum perforatum*). A utilização concomitante com indutores moderados do CYP3A4/gp-P não é recomendada, pois pode também levar a uma perda de eficácia (ex. indutores moderados: bosentano, efavirenz, etravirina, fenobarbital, primidona, dexametasona) (ver secções 4.3 e 5.2).

#### *Inibidores do CYP3A4/gp-P*

Um estudo clínico e as estimativas baseadas em modelos demonstraram que a utilização concomitante de inibidores potentes ou moderados do CYP3A4/gp-P aumentou significativamente a exposição sistémica ao neratinib. Consequentemente, a utilização concomitante de neratinib com inibidores potentes e moderados do CYP3A4/gp-P não é recomendada (ex. inibidores potentes: atazanavir, indinavir, nefazodona, nelfinavir, ritonavir, saquinavir, lopinavir, cetoconazol, itraconazol, claritromicina, troleandomicina, voriconazol e cobicistate; inibidores moderados: ciprofloxacina, ciclosporina, diltiazem, fluconazol, eritromicina, fluvoxamina e verapamil). Se a utilização do inibidor não puder ser evitada, a dose de Nerlynx deverá ser ajustada (ver secções 4.2, 4.4 e 5.2).

A toranja e a romã ou o sumo de toranja/romã também podem aumentar as concentrações plasmáticas de neratinib e devem ser evitados (ver secções 4.2 e 4.4).

#### *Inibidores da bomba de protões, antagonistas do recetor-H<sub>2</sub> e antiácidos*

A solubilidade *in vitro* do neratinib é dependente do pH. O tratamento concomitante com substâncias que aumentam o pH gástrico pode reduzir a absorção do neratinib, diminuindo assim a exposição sistémica. A administração concomitante com inibidores da bomba de protões (IBP) não é recomendada (por ex. omeprazol ou lansoprazol) (ver secções 4.4 e 5.2).

Nerlynx deve ser administrado pelo menos 2 horas antes ou 10 horas após a toma dos antagonistas do recetor-H<sub>2</sub> (ver secções 4.2, 4.4 e 5.2).

A administração de Nerlynx e antiácidos deverá ser feita com um intervalo de pelo menos 3 horas (ver secções 4.2, 4.4 e 5.2).

#### *Loperamida antidiarreica*

Um estudo clínico demonstrou que não existem diferenças clinicamente significativas na exposição dos indivíduos ao neratinib, com ou sem administração concomitante com loperamida (ver secção 5.2).

#### Efeitos do neratinib sobre outras substâncias

##### *Contraceptivos hormonais*

Desconhece-se atualmente se Nerlynx reduz a efetividade dos contraceptivos hormonais de ação sistémica. Por conseguinte, as mulheres que utilizam contraceptivos hormonais de ação sistémica devem adicionar um método de barreira (ver secção 4.6).

##### *Transportador de efluxo da glicoproteína-P*

Estudos *in vitro* demonstraram que neratinib é um inibidor dos transportadores de efluxo da glicoproteína-P (gp-P). Este aspeto foi confirmado por um estudo clínico que utilizou a digoxina como substrato sonda levando a um aumento de 54% e 32% na Cmáx e AUC, respetivamente. Isto poderá ser clinicamente relevante para doentes que são tratados concomitantemente com agentes terapêuticos com uma janela terapêutica estreita, cuja absorção envolve transportadores da gp-P no trato gastrointestinal (por ex. digoxina, colchicina, dabigatran, fenitoína, estatinas, ciclosporina, everolímus, sirolímus, tacrolímus). Estes doentes devem ser cuidadosamente monitorizados (ver secções 4.4 e 5.2).

##### *Transportador de efluxo da proteína de resistência do cancro da mama*

O neratinib pode inibir a proteína de resistência do cancro da mama (BCRP) a nível intestinal, conforme sugerido em estudos *in vitro*. Não foram realizados estudos clínicos com substratos BCRP. Uma vez que a administração concomitante de neratinib com substratos BCRP pode levar a um aumento da sua exposição, os doentes que são tratados com substratos BCRP (por ex., rosuvastatina, sulfassalazina e irinotecano) devem ser cuidadosamente monitorizados (ver secção 5.2).

## **4.6 Fertilidade, gravidez e aleitamento**

#### Mulheres com potencial para engravidar/contraceção em mulheres e homens

Com base nos estudos em animais, o neratinib pode provocar danos para o feto quando administrado a mulheres grávidas. As mulheres devem evitar engravidar durante o tratamento com Nerlynx e até 1 mês após terminarem o tratamento. Por conseguinte, as mulheres com potencial para engravidar devem utilizar métodos contraceptivos altamente eficazes durante o tratamento com Nerlynx e durante um mês após a interrupção do tratamento.

Desconhece-se atualmente se o neratinib pode reduzir a eficácia dos contraceptivos hormonais de ação sistémica e, por conseguinte, as mulheres que utilizam contraceptivos hormonais de ação sistémica devem adicionar um método de barreira.

Os homens devem utilizar um método de contraceção de barreira durante o tratamento e durante 3 meses após a interrupção do tratamento.

#### Gravidez

Não existem dados sobre a utilização de Nerlynx em mulheres grávidas. Os estudos em animais revelaram letalidade embriofetal e anomalias morfológicas do feto (ver secção 5.3). O risco potencial para os seres humanos é desconhecido. Nerlynx não deve ser utilizado durante a gravidez, a menos que o estado clínico da mulher exija tratamento com neratinib.

Caso o neratinib seja utilizado durante a gravidez, ou se a doente engravidar enquanto estiver a tomar Nerlynx, esta deverá ser informada dos riscos potenciais para o feto.

#### Amamentação

Desconhece-se se o neratinib é excretado no leite humano. Não pode ser excluído o risco para o lactente alimentado com leite materno. Tem de ser tomada uma decisão sobre a descontinuação da amamentação ou a descontinuação da terapêutica com Nerlynx tendo em conta a importância da terapêutica para a mãe e o benefício da amamentação para a criança.

#### Fertilidade

Não foram realizados estudos de fertilidade em mulheres ou homens. Não foram detetadas alterações significativas nos parâmetros de fertilidade em ratos do sexo masculino e feminino com doses até 12 mg/kg/dia (ver secção 5.3).

### **4.7 Efeitos sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas**

Os efeitos de Nerlynx sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas são reduzidos. Foram notificadas como reações adversas ao neratinib, fadiga, tonturas, desidratação e síncope. O estado clínico do doente deve ser tido em consideração na avaliação da capacidade do doente para realizar tarefas que requeiram capacidades de discernimento, motoras ou cognitivas.

### **4.8 Efeitos indesejáveis**

#### Resumo do perfil de segurança

As reações adversas mais frequentes de qualquer grau foram diarreia (93,6%), náuseas (42,5%), fadiga (27,3%), vômitos (26,8%), dor abdominal (22,7%), erupção cutânea (15,4%), diminuição do apetite (13,7%), dor abdominal superior (13,2%), estomatite (11,2%) e espasmos musculares (10,0%).

As reações adversas de Grau 3-4 mais comuns foram diarreia (36,9% de Grau 3 e 0,2% de Grau 4) e vômitos (3,4% de Grau 3 e 0,1% de Grau 4).

As reações adversas notificadas como graves incluíram diarreia (1,9%), vômitos (1,3%), desidratação (1,1%), náuseas (0,5%), aumento da alanina aminotransferase (0,4%), aumento da aspartato aminotransferase (0,4%), dor abdominal (0,3%), fadiga (0,3%) e diminuição do apetite (0,2%).

#### Lista tabelada de reações adversas

A tabela abaixo apresenta as reações adversas observadas com neratinib com base na avaliação de dados agrupados de 1710 doentes.

A base de dados das classes de sistemas de órgãos e a convenção MedDRA sobre frequência foram utilizadas para a classificação da frequência:

Muito frequentes ( $\geq 1/10$ )

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

Pouco frequentes ( $\geq 1/1.000, < 1/100$ )

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

Muito raras ( $< 1/10.000$ )

Desconhecido (não pode ser calculado a partir dos dados disponíveis)

As reações adversas são apresentadas por ordem decrescente de gravidade dentro de cada classe de frequência.

**Tabela 5: Reações adversas medicamentosas devido a Nerlynx em monoterapia nos estudos do cancro da mama**

Classes de sistemas de órgãos	Frequência	Reação adversa medicamentosa
<b>Infeções e infestações</b>	Frequentes	Infeção do trato urinário
<b>Doenças do metabolismo e da nutrição</b>	Muito frequentes	Diminuição do apetite
	Frequentes	Desidratação
<b>Doenças do sistema nervoso</b>	Frequentes	Síncope
<b>Doenças respiratórias, torácicas e do mediastino</b>	Frequentes	Epistaxe
<b>Doenças gastrointestinais</b>	Muito frequentes	Diarreia, vômitos, náuseas, dor abdominal, dor abdominal superior e estomatite <sup>1</sup>
	Frequentes	Distensão abdominal, boca seca e dispepsia
<b>Afeções hepatobiliares</b>	Frequentes	Aumento da alanina aminotransferase e aumento da aspartato aminotransferase
	Pouco frequentes	Aumento da bilirrubina no sangue
<b>Afeções dos tecidos cutâneos e subcutâneos</b>	Muito frequentes	Erupção cutânea <sup>2</sup>
	Frequentes	Afeção ungueal <sup>3</sup> , fissuras cutâneas e pele seca
<b>Afeções musculosqueléticas e dos tecidos conjuntivos</b>	Muito frequentes	Espasmos musculares
<b>Doenças renais e urinárias</b>	Frequentes	Aumento da creatinina no sangue
	Pouco frequentes	Insuficiência renal
<b>Perturbações gerais e alterações no local de administração</b>	Muito frequentes	Fadiga
<b>Exames complementares de diagnóstico</b>	Frequentes	Diminuição de peso

<sup>1</sup>Inclui estomatite, estomatite aftosa, ulceração bucal, formação de vesículas na mucosa oral e inflamação das mucosas.

<sup>2</sup> Inclui erupção cutânea, erupção cutânea eritematosa, erupção cutânea folicular, erupção cutânea generalizada, erupção cutânea prurítica e erupção cutânea pustular.

<sup>3</sup> Inclui afeções ungueais, paroníquia, onicoclasia e descoloração das unhas.

#### Descrição de reações adversas selecionadas

##### *Diarreia*

Dos 1660 doentes tratados com Nerlynx em monoterapia sem profilaxia com loperamida, 94,6% sofreram, pelo menos, 1 episódio de diarreia. Foi notificada diarreia de Grau 3 em 37,5% dos doentes tratados com Nerlynx. 0,2% dos doentes tiveram diarreia classificada como Grau 4. A diarreia levou à hospitalização de 1,9% dos doentes tratados com Nerlynx.

A diarreia ocorreu geralmente no primeiro mês, com 83,6% dos doentes a notificar esta toxicidade na primeira semana, 46,9% na segunda semana, 40,2% na terceira semana e 43,2% na quarta semana (o tempo médio até à primeira manifestação foi de 2 dias).

A duração média de um único episódio de diarreia de qualquer Grau foi de 2 dias. A duração cumulativa média de diarreia de qualquer grau foi de 59 dias e a duração cumulativa média de diarreia de Grau 3 foi de 5 dias.

A diarreia foi também a reação adversa mais frequente que levou à descontinuação do tratamento; 14,4% dos doentes tratados com Nerlynx sem profilaxia com loperamida descontinuaram o tratamento devido à diarreia. As reduções da dose ocorreram em 24,7% dos doentes tratados com Nerlynx.

### *Erupção cutânea*

No grupo de tratamento com Nerlynx em monoterapia, 16,7% dos doentes sofreram erupção cutânea. A incidência de Grau 1 e de Grau 2 foi de 13,3% e 2,9%, respetivamente; 0,4% dos doentes tratados com Nerlynx apresentaram erupção cutânea de Grau 3.

### *Afeções ungueais*

No grupo de tratamento com Nerlynx em monoterapia, 7,8% dos doentes sofreram problemas nas unhas. A incidência de Grau 1 e de Grau 2 foi de 6,2% e 1,4%, respetivamente. 0,2% dos doentes tratados com Nerlynx sofreram problemas nas unhas de Grau 3.

Tanto as erupções cutâneas como os problemas nas unhas levaram à descontinuação do tratamento em 0,6% dos doentes tratados com Nerlynx.

### *Hepatotoxicidade*

As reações adversas associadas ao fígado no estudo principal de Fase III, ExteNET (3004), foram notificadas com maior frequência no braço de Nerlynx, em comparação com o braço do placebo (12,4% vs. 6,6%), principalmente devido ao aumento da alanina aminotransferase (ALT) (8,5% vs. 3,2%), ao aumento da aspartato aminotransferase (AST) (7,4% vs. 3,3%) e ao aumento da fosfatase alcalina no sangue (2,1% vs. 1,1%). Foram notificadas reações adversas de Grau 3 em 1,6% vs. 0,5% e foram notificadas reações adversas de Grau 4 em 0,2% vs. 0,1% dos doentes tratados com Nerlynx e com placebo, respetivamente. Foi notificado um aumento da ALT de Grau 3 em 1,1% vs. 0,2% e um aumento da ALT de Grau 4 em 0,2% vs. 0,0% nos doentes tratados com Nerlynx vs. placebo. Foi notificado um aumento da AST de Grau 3 em 0,5% vs. 0,3% e foi notificado um aumento da AST de Grau 4 em 0,2% vs. 0,0% nos doentes tratados com Nerlynx vs. placebo. Não se observaram reações adversas de Grau 3 ou 4 nos aumentos de bilirrubina no sangue.

### Outras populações especiais

#### *Idosos*

No estudo principal de Fase III, ExteNET (3004), a média de idades no braço de Nerlynx foi de 52 anos; 1236 doentes tinham <65 anos, 172 tinham ≥ 65 anos, dos quais 25 tinham 75 anos ou mais.

Verificou-se uma maior frequência das descontinuações do tratamento devido a reações adversas no grupo etário ≥65 anos do que no grupo etário <65 anos; no braço de Nerlynx, as respetivas percentagens foram de 44,8%, em comparação com 25,2%, respetivamente.

A incidência de reações adversas graves no braço Nerlynx vs. placebo foi de 7,0% vs. 5,7% (<65 anos de idade) e de 9,9% vs. 8,1% (≥65 anos de idade). As reações adversas graves notificadas com maior frequência no grupo ≥65 anos foram vômitos (2,3%), diarreia (1,7%), desidratação (1,2%) e insuficiência renal (1,2%).

As reações adversas emergentes do tratamento que levaram a hospitalização no braço de Nerlynx, em comparação com o braço do placebo, foram de 6,3% vs. 4,9% no grupo <65 anos de idade e 8,7% vs. 8,1% no grupo ≥65 anos de idade.

#### *Efeito da raça*

No estudo principal de Fase III, ExteNET (3004), a frequência de Acontecimentos Adversos Emergentes do Tratamento (AAET) na Classe de Sistemas de Órgãos (CSO) «Afeções dos tecidos cutâneos e subcutâneos» em doentes asiáticos tratados com Nerlynx foi superior à frequência nos doentes caucasianos (56,4% vs. 34,5%), mas comparável nos doentes que receberam o placebo (24,9% vs. 22,8%). Os dados de segurança agrupados de 1710 doentes tratados com Nerlynx em monoterapia mostraram uma maior incidência de toxicidades dermatológicas em doentes asiáticos (57,1%) versus doentes caucasianos (34,6%).

Na análise dos dados de segurança agrupados, a maioria dos AAET na CSO «Afeções dos tecidos cutâneos e subcutâneos» em asiáticos foi de Grau 1 (43,3%) e de Grau 2 (12,3%); em caucasianos, a incidência de acontecimentos de Grau 1 e de Grau 2 foi de 25,6% e 7,8%, respetivamente. A

frequência de acontecimentos de Grau 3 foi semelhante entre asiáticos e caucasianos (1,6% vs. 1,0%). Não se observou qualquer diferença na frequência dos AAG na CSO «Afeções dos tecidos cutâneos e subcutâneos» entre subgrupos asiáticos e caucasianos. Os AAET mais frequentes na CSO «Afeções dos tecidos cutâneos e subcutâneos» que ocorreram com maior frequência em doentes asiáticos do que em doentes caucasianos foram erupção cutânea (29,4% vs. 13,5%), síndrome eritrodisestesia palmo-plantar (9,9% vs. 1,0%) e dermatite acneiforme (6,0% vs. 1,0%).

#### Notificação de suspeitas de reações adversas

A notificação de suspeitas de reações adversas após a autorização do medicamento é importante, uma vez que permite uma monitorização contínua da relação benefício-risco do medicamento. Pede-se aos profissionais de saúde que notifiquem quaisquer suspeitas de reações adversas através ~~do sistema nacional de notificação mencionado no Apêndice V.~~

#### **4.9 Sobredosagem**

Não existe um antídoto específico, e o benefício da hemodiálise no tratamento da sobredosagem com Nerlynx é desconhecido. Em caso de sobredosagem, a administração deve ser interrompida e devem ser adotadas as medidas gerais de suporte.

Nos ensaios clínicos, as reações adversas mais frequentes associadas à sobredosagem foram diarreia, com ou sem náuseas, vômitos e desidratação.

Num estudo de escalonamento de dose realizado em voluntários saudáveis, foram administradas doses orais únicas de Nerlynx até 800 mg. A frequência e a gravidade dos distúrbios gastrointestinais (diarreia, dor abdominal, náuseas e vômitos) pareciam estar relacionados com a dose. Não foram administradas doses únicas de Nerlynx superiores a 800 mg nos estudos clínicos.

### **5. PROPRIEDADES FARMACOLÓGICAS**

#### **5.1 Propriedades farmacodinâmicas**

Grupo farmacoterapêutico: Agentes antineoplásicos, inibidores da proteína quinase, código ATC: L01EH02

#### Mecanismo de ação

O neratinib é um inibidor da tirosina quinase (TKI) homólogo do oncogene viral da leucemia pan-eritroblástica (ERBB) irreversível, que bloqueia a transdução dos sinais do fator de crescimento mitogénico através da ligação covalente de alta afinidade ao local de ligação do ATP de 3 receptores do fator de crescimento epidérmico (EGFR): EGFR (codificado por ERBB1), HER2 (codificado por ERBB2) e HER4 (codificado por ERBB4) ou os seus heterodímeros ativos com HER3 (codificado por ERBB3). Isto resulta na inibição sustentada destas vias promotoras do crescimento de cancros da mama com sobre-expressão ou amplificação do HER2 ou cancros da mama com HER2 mutante. O neratinib liga-se ao receptor HER2, reduz a autofosforilação de EGFR e HER2, a jusante das vias de sinalização de MAPK e AKT, e é um inibidor potente da proliferação celular tumoral *in vitro*. O neratinib inibiu o EGFR e/ou as linhas celulares do carcinoma com expressão HER2 com um IC<sub>50</sub> celular <100 nM.

#### Eficácia e segurança clínicas

No estudo principal de Fase III, multicêntrico, aleatorizado, com dupla ocultação, controlado com placebo, ExteNET (3004), 2840 mulheres com cancro da mama HER2 positivo em fase precoce (conforme confirmado localmente por doseamento) que concluíram o tratamento adjuvante com trastuzumab foram aleatorizadas 1:1 para receber Nerlynx ou placebo, todos os dias, durante um ano. A média de idades na população «intenção de tratar» (ITT) era de 52 anos (59,9% tinham ≥ 50 anos, 12,3% tinham ≥ 65 anos); 81,0% eram caucasianos, 2,6% negros ou afro-americanos, 13,6% asiáticos e 2,9% outros. No início do estudo, 57,7% tinham doença com receptores hormonais positivos (definida como ER-positiva e/ou PgR-positiva), 27,2% tinham gânglios negativos, 41,5% tinham um a três

gânglios positivos e 29,4% tinham quatro ou mais gânglios positivos. Aproximadamente 10% dos doentes tinham tumores no estadio I, aproximadamente 40% tinham tumores no estadio II e aproximadamente 30% tinham tumores no estadio III. O tempo médio desde o último tratamento adjuvante com trastuzumab até à aleatorização foi de 4,5 meses.

O *endpoint* primário do estudo foi a sobrevivência livre de doença invasiva (*invasive disease-free survival*, iDFS). Os *endpoints* secundários do estudo incluíram a sobrevivência livre de doença (*disease-free survival*, DFS) incluindo carcinoma ductal *in situ* (DFS-DCIS), tempo até à recorrência à distância (*time to distant recurrence*, TTDR), sobrevivência livre de doença à distância (*distant disease-free survival*, DDFS), incidência cumulativa da recorrência no sistema nervoso central e sobrevivência global (*overall survival*, OS).

A análise primária do estudo 2 anos após a aleatorização demonstrou que Nerlynx reduziu significativamente o risco de recorrência da doença invasiva ou morte em 33% (taxa de risco (HR) =0,67 com IC 95% (0,49, 0,91), bilateral ( $p = 0,011$ )) na população ITT.

**Tabela 6: Resultados de eficácia primária após 2 anos – populações ITT e populações com receptores hormonais positivos que tenham concluído a terapêutica com trastuzumab há menos de um ano**

Variável	Taxas livres de acontecimentos estimadas a 2 anos <sup>1</sup> (%)		Taxa de risco (IC 95%) <sup>2</sup>	Valor de $p$ <sup>3</sup>
	Nerlynx (N=1420)	Placebo (N=1420)		
<b>População ITT</b>				
Sobrevivência livre de doença invasiva	94,2	91,9	0,67 (0,49 ; 0,91)	0,011
Sobrevivência livre de doença, incluindo carcinoma ductal <i>in situ</i>	94,2	91,3	0,62 (0,46 ; 0,84)	0,002
Sobrevivência livre de doença à distância	95,3	94,0	0,75 (0,53 ; 1,06)	0,110
Tempo até à recorrência à distância	95,5	94,2	0,74 (0,52 ; 1,06)	0,102
Recorrência no SNC	0,92	1,16	–	0,586
<b>População com receptores hormonais positivos que tenha concluído a terapêutica com trastuzumab há menos de um ano</b>				
	Nerlynx (N=671)	Placebo (N=668)	Taxa de risco (IC 95%) <sup>4</sup>	Valor de $p$ <sup>5</sup>
Sobrevivência livre de doença invasiva	95,3	90,9	0,50 (0,31 ; 0,78)	0,003
Sobrevivência livre de doença, incluindo carcinoma ductal <i>in situ</i>	95,3	90,1	0,45 (0,28 ; 0,71)	<0,001
Sobrevivência livre de doença à distância	96,1	93,0	0,53 (0,31 ; 0,88)	0,015
Tempo até à recorrência à distância	96,3	93,3	0,53 (0,30 ; 0,89)	0,018
Recorrência no SNC	0,34	1,01	–	0,189

SNC = sistema nervoso central.

<sup>1</sup> Taxas livres de acontecimentos para todos os *endpoints*, exceto para a recorrência no SNC, para a qual a incidência cumulativa é notificada.

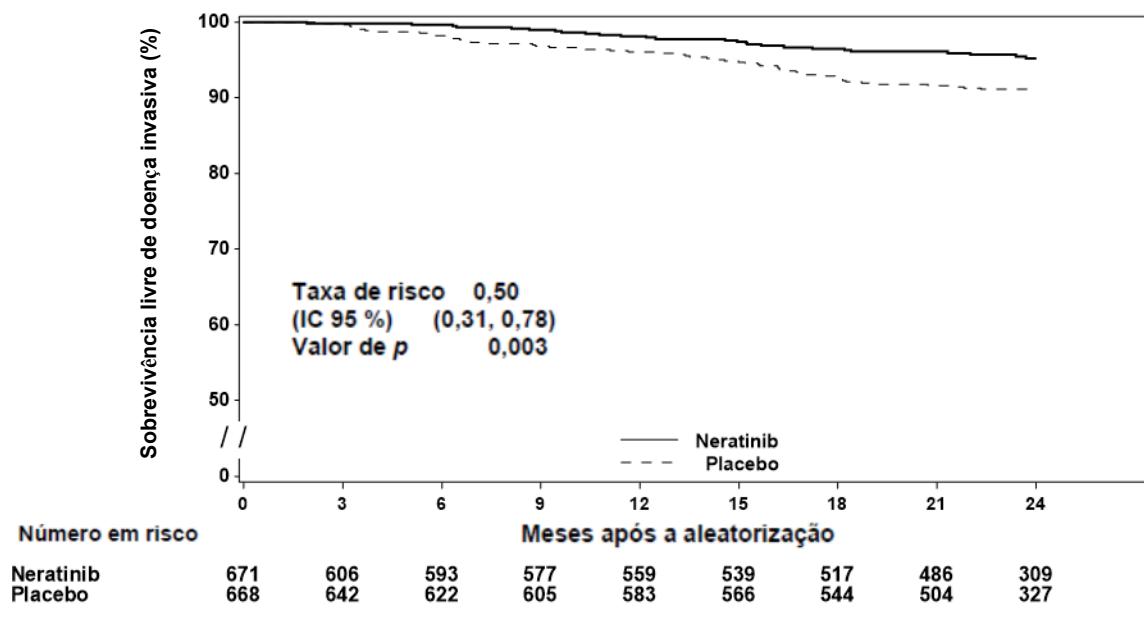
<sup>2</sup> Modelo de riscos proporcionais de Cox estratificado.

<sup>3</sup> Teste log-rank bilateral estratificado para todos os *endpoints*, exceto para a recorrência no SNC, para a qual foi utilizado o método de Gray.

<sup>4</sup> Modelo de riscos proporcionais de Cox não estratificado.

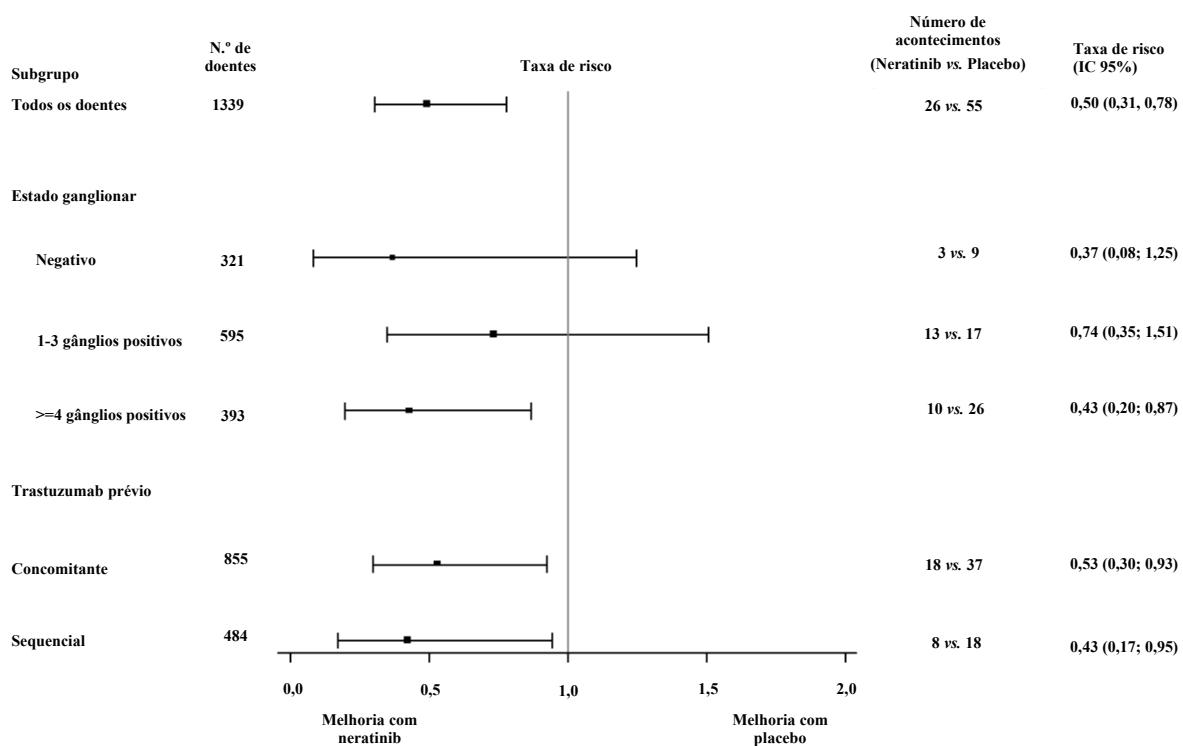
<sup>5</sup> Teste log-rank bilateral não estratificado para todos os *endpoints*, exceto para a recorrência do SNC, para a qual foi utilizado o método de Gray.

**Figura 1:** Diagrama de Kaplan-Meier da sobrevivência livre de doença invasiva – População com receptores hormonais positivos que tenha concluído a terapêutica com trastuzumab há menos de um ano



Para os doentes com receptores hormonais positivos, que tenham concluído a terapêutica com trastuzumab há menos de um ano, o benefício relativo do tratamento com Nerlynx em subgrupos de doentes pré-especificados é apresentado na Figura 2.

**Figura 2:** Sobrevivência livre de doença invasiva em doentes com receptores hormonais positivos que tenham concluído a terapêutica com trastuzumab há menos de um ano, por subgrupo de doentes



*Nota: Doentes (n=30) com estado ganglionar desconhecido não se encontram representados, uma vez que a taxa de risco não pode ser estimada.*

Nos doentes com receptores hormonais negativos, independentemente da duração da terapêutica com trastuzumab, a taxa de risco para iDFS aos 2 anos foi de 0,94, com um IC 95% (0,61; 1,46). Nesta população, a eficácia não foi demonstrada.

Cerca de 75% dos doentes foram aprovados para seguimento alargado além de 24 meses. As observações com dados omissos foram excluídas na última data de avaliação. Embora o benefício terapêutico de Nerlynx relativamente ao placebo se tivesse mantido em cinco anos, a dimensão do efeito não pode ser estimada de forma fiável.

A mediana de seguimento da OS na população ITT foi de 8,06 anos, 8,03 anos no braço neratinib e 8,10 anos no braço placebo, com um total de 1542 (54,3%) dos doentes seguidos para sobrevivência durante 8 ou mais anos, 746 (52,5%) no braço neratinib e 796 (56,1%) no braço placebo. O número de mortes foi 264 (9,3%), com 127 (8,9%) dos doentes tratados com neratinib e 137 (9,6%) nos doentes tratados com placebo.

Não houve diferença estatisticamente significativa na sobrevivência global entre o braço Nerlynx e o braço placebo [HR 0,96 (IC 95%: 0,75; 1,22)] na população ITT numa mediana de seguimento de 8,06 anos.

Na população com receptores hormonais positivos que tinha concluído a terapêutica com trastuzumab há menos de um ano, a mediana de seguimento foi de 8,0 anos no braço neratinib e 8,1 anos no braço placebo, com um total de 1339 (47,1%) doentes seguidos para sobrevivência durante 8 ou mais anos, 671 (23,6%) no braço neratinib e 668 (23,5%) no braço placebo. Nesta subpopulação, o número de mortes foi 55 (8,2%) nos doentes tratados com neratinib e 68 (10,2%) nos doentes tratados com placebo [HR 0,83 (IC 95%: 0,58; 1,18)].

#### População pediátrica

A Agência Europeia de Medicamentos dispensou a obrigação de apresentação dos resultados dos estudos em todos os subgrupos da população pediátrica para o tratamento do carcinoma da mama.

## **5.2 Propriedades farmacocinéticas**

O balanço de massas após a administração de uma dose oral única de 200 mg de neratinib foi estudado em seis indivíduos saudáveis.

#### Absorção

Após a administração oral de 240 mg de neratinib, a absorção foi lenta e as concentrações plasmáticas máximas de neratinib ocorreram aproximadamente 7 horas após a administração. Uma dose única de 240 mg de neratinib tomada com alimentos aumentou a  $C_{\text{máx}}$  e a AUC em aproximadamente 17% e 13%, respetivamente, em comparação com a administração em jejum. Uma dose oral única de 240 mg de neratinib tomada com uma refeição rica em gorduras aumentou tanto a  $C_{\text{máx}}$  como a AUC em aproximadamente 100%. Num estudo de balanço de massas, a recuperação total (excreção urinária e fecal) de neratinib intacto e metabolitos demonstrou que a fração absorvida para o neratinib é de pelo menos 10% e provavelmente superior a 20%. Adicionalmente, as estimativas baseadas em modelos sugerem uma fração total absorvida pelo intestino (fa) de 26%.

A solubilidade *in vitro* do neratinib é dependente do pH. Os tratamentos que aumentam o pH gastrointestinal podem reduzir a absorção do neratinib, diminuindo assim a exposição sistémica.

#### Distribuição

A ligação do neratinib às proteínas plasmáticas humanas, incluindo a ligação covalente à albumina sérica humana (HSA), foi superior a 98% e independente da concentração de neratinib testada. O neratinib liga-se predominantemente à HSA e à alfa-1-glicoproteína ácida humana (AAG). A ligação

do metabolito principal M6 (M6) às proteínas plasmáticas humanas foi superior a 99% e independente das concentrações de M6 testadas.

Estudos *in vitro* demonstraram que o neratinib é um substrato da glicoproteína-P (gp-P) (ver secções 4.2, 4.3, 4.4 e 4.5) e BCRP. Os estudos *in vitro* demonstraram que o neratinib e o seu principal metabolito M6 não são substratos dos transportadores hepáticos de captação OATP1B1\*1a e OATP1B3 na concentração clínica relevante.

### Biotransformação

O neratinib é metabolizado principalmente nos microssomas hepáticos pelo CYP3A4 e, até certo ponto, pela flavina monoxigenase (FMO).

O perfil preliminar do metabolito no plasma humano indica que, após administração oral, o neratinib sofre um metabolismo oxidativo através do CYP3A4. Os metabolitos circulantes incluem neratinib piridina N-óxido (M3), N- desmetil neratinib (M6), neratinib dimetilamina N-óxido (M7) e traços de hidroxil neratinib N-óxido e neratinib bis-N-óxido (M11). O neratinib representa o componente mais proeminente no plasma e entre os metabolitos circulantes (M2, M3, M6, M7 e M11) nenhum se encontra acima de 8% da exposição total ao neratinib mais o metabolito após a administração oral de neratinib. Foi demonstrado que os metabolitos M3, M6, M7 e M11 do neratinib têm potências semelhantes ao neratinib em ensaios enzimáticos *in vitro* (ensaios de ligação) ou ensaios baseados em células contra células com expressão ERBB1, ERBB2 (HER2) e ERBB4.

Com base nas exposições no estado estacionário, o neratinib proporciona a maior parte da atividade farmacológica (73%), com 20% proporcionada pela exposição ao M6, 6% proporcionada pelo M3 e uma contribuição negligenciável (<1%) da AUC do M7 e do M11.

### Eliminação

Após a administração de doses únicas de neratinib, a semivida aparente média do neratinib no plasma dos doentes foi de 17 horas.

### O neratinib é excretado principalmente através das fezes

Após a administração de uma única dose radiomarcada de 240 mg de solução oral de neratinib, 95,5% e 0,96% da dose administrada foram recuperados nas fezes e na urina, respetivamente.

A excreção foi rápida e completa, com a maior parte da dose recuperada nas fezes no período de 48 horas e 96,5% da radioatividade total recuperada nas fezes e urina após 8 dias.

O neratinib inalterado foi a espécie mais abundante nas fezes e urina, responsável por 62,1% da dose total recuperada nas fezes e urina. O metabolito mais abundante nas fezes foi o M6 (19,7% da dose administrada), seguido do M2, M3 e M7, todos abaixo dos 10% da dose administrada.

### Interações medicamentosas

#### *Efeito dos indutores do CYP3A4/gp-P sobre o neratinib*

Após a administração concomitante de 240 mg de neratinib e doses repetidas de 600 mg de rifampicina, um induzor potente do CYP3A4/gp-P, as exposições ao neratinib diminuíram significativamente em 76% e 87% em relação à Cmax e à AUC, respetivamente, em comparação com a administração de neratinib isolado (ver secções 4.3 e 4.5).

#### *Efeito dos inibidores do CYP3A4/gp-P sobre o neratinib*

A administração concomitante de uma dose oral única de 240 mg de neratinib na presença de cetoconazol (400 mg uma vez por dia durante 5 dias), um inibidor potente do CYP3A4, aumentou a exposição sistémica ao neratinib em 3,2 e 4,8 vezes em relação à Cmax e à AUC, respetivamente, em comparação com neratinib isolado.

As estimativas baseadas em modelos sugerem que a administração concomitante de uma dose oral única de 240 mg de neratinib na presença de fluconazol (200 mg uma vez por dia durante 8 dias), um inibidor moderado do CYP3A4/gp-P, aumentou a exposição sistémica ao neratinib em 1,3 e 1,7 vezes em relação à Cmax e à AUC, em comparação com neratinib isolado.

As estimativas baseadas em modelos sugerem que a administração concomitante de uma dose oral única de 240 mg de neratinib na presença de verapamil (120 mg duas vezes por dia durante 8 dias), um

inibidor moderado do CYP3A4/gp-P, aumentou a exposição sistémica ao neratinib em 3,0 e 4,0 vezes em relação à Cmax e à AUC, em comparação com neratinib isolado (ver secções 4.2, 4.4 e 4.5).

#### *Efeito dos modificadores do pH gástrico sobre o neratinib*

A administração concomitante de lansoprazol ou ranitidina (1x300 mg) com uma dose única de 240 mg de neratinib em voluntários saudáveis resultou numa diminuição da exposição ao neratinib de cerca de 70% ou 50%, respetivamente. A magnitude da interação da ranitidina na AUC do neratinib foi reduzida em cerca de 25%, com o escalonamento da administração da ranitidina (2x150 mg) 2 horas após a administração de neratinib (ver secções 4.2, 4.4 e 4.5).

#### *Efeito de outros tratamentos sobre o neratinib*

Não foram observadas interações medicamentosas clinicamente relevantes aparentes quando o neratinib foi administrado concomitantemente com capecitabina, paclitaxel, trastuzumab, vinorelbina ou antidiarreicos (loperamida) (ver secção 4.5).

#### *Efeito de neratinib sobre os substratos CYP*

O neratinib e o metabolito M6 não foram inibidores potentes diretos do CYP1A2, 2A6, 2B6, 2C8, 2C9, 2D6, ou 3A4 e nenhuma inibição dependente do tempo é esperada.

O neratinib não induziu o CYP1A2, 2B6, 2C9, ou 3A4.

#### *Efeito do neratinib sobre os transportadores*

Não foi observada inibição clinicamente relevante da atividade *in vitro* do transportador de efluxo BSEP (*bile salt export pump*) humano, com um valor de IC50 notificado > 10  $\mu$ M. O neratinib a 10  $\mu$ M pareceu inibir o transportador de efluxo BCRP, o que poderá ser clinicamente relevante a nível intestinal (ver secção 4.5).

Em estudos *in vitro*, o neratinib foi um inibidor dos transportadores de efluxo da glicoproteína P (gp-P), o que foi também confirmado num estudo clínico. Múltiplas doses orais de neratinib 240 mg aumentaram as exposições à digoxina (aumento de 54 e 32% na C<sub>max</sub> e AUC, respetivamente) sem impacto no nível de depuração renal (ver secções 4.4 e 4.5).

O neratinib não produziu qualquer atividade inibitória em relação aos transportadores de captação, OATP1B1\*1a, OATP1B3, OAT1, OAT3 e OCT2, com valores de IC50 notificados > 10  $\mu$ M. O neratinib produziu atividade inibitória no transportador de captação OCT1 com um valor de IC50 de 2,9  $\mu$ M.

### Populações especiais

#### *Compromisso renal*

Não foram realizados estudos farmacocinéticos em doentes com compromisso renal ou submetidos a diálise. O modelo farmacocinético populacional revelou que a depuração da creatinina não explicou a variabilidade entre os doentes, pelo que não se recomendam alterações da dose para doentes com compromisso renal ligeiro a moderado (ver secções 4.2 e 4.4).

#### *Compromisso hepático*

O neratinib é extensamente metabolizado no fígado. Em indivíduos com compromisso hepático preexistente grave (Classe C de Child Pugh) sem cancro, a depuração do neratinib reduziu em 36% e a exposição ao neratinib aumentou cerca de 3 vezes, em comparação com voluntários saudáveis (ver secções 4.2 e 4.3).

## **5.3 Dados de segurança pré-clínica**

As reações adversas não observadas durante os estudos clínicos, mas constatadas nos animais sujeitos a níveis de exposição análogos aos níveis de exposição clínica, e com eventual relevância para a utilização clínica, foram as seguintes:

#### Carcinogénese, mutagénese

Nerlynx não foi clastogénico nem mutagénico na bateria padrão de testes de genotoxicidade.

Os metabolitos M3, M6, M7 e M11 do neratinib são negativos na bateria padrão de testes de genotoxicidade *in vitro*.

Um estudo de carcinogenicidade de 6 meses em ratinhos transgénicos Tg.rasH2 e os dados de 2 anos em ratos não revelaram quaisquer sinais de potencial carcinogénico.

#### Toxicidade reprodutiva

Em coelhos, não se verificaram efeitos no acasalamento ou na capacidade de os animais engravidarem; no entanto, foram observadas letalidade embrionar e anomalias morfológicas fetais (por ex., cabeça abaulada, dilatação dos ventrículos cerebrais e fontanelas anteriores deformadas e fontanelas anteriores e/ou posteriores alargadas) em doses que podem ser consideradas clinicamente relevantes.

#### Avaliação do risco ambiental (ARA)

Estudos de avaliação do risco ambiental demonstraram que neratinib tem um potencial evidente para ser persistente, bioacumulativo e tóxico para o meio ambiente (ver secção 6.6).

## **6. INFORMAÇÕES FARMACÊUTICAS**

### **6.1 Lista dos excipientes**

#### Núcleo do comprimido

Manitol (E421)  
Celulose microcristalina  
Crospovidona  
Povidona  
Sílica coloidal anidra  
Esterato de magnésio

#### Revestimento do comprimido

Poli(álcool vinílico)  
Dióxido de titânio (E171)  
Macrogol  
Talco  
Óxido de ferro vermelho (E172)

### **6.2 Incompatibilidades**

Não aplicável.

### **6.3 Prazo de validade**

3 anos.

### **6.4 Precauções especiais de conservação**

Manter o frasco bem fechado para proteger da humidade.

O medicamento não necessita de qualquer temperatura especial de conservação.

### **6.5 Natureza e conteúdo do recipiente**

Frasco branco, redondo, de polietileno de alta densidade (HDPE) de 60 ml com um fecho de polipropileno resistente à abertura por crianças e selo interno inviolável.

É incluído com cada frasco de comprimidos um agente exsicante de HDPE com 1 g de gel de sílica.

Cada frasco contém 180 comprimidos.

#### **6.6 Precauções especiais de eliminação**

Este medicamento pode representar um risco para o meio ambiente (ver secção 5.3).

Qualquer medicamento não utilizado ou resíduos devem ser eliminados de acordo com as exigências locais.

### **7. TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

PIERRE FABRE MEDICAMENT

Les Cauquillous

81500 Lavaur

França

### **8. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

EU/1/18/1311/001

### **9. DATA DA PRIMEIRA AUTORIZAÇÃO/RENOVAÇÃO DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

Data da primeira autorização: 31 de agosto de 2018

Data da última renovação: 26 de maio de 2023

### **10. DATA DA REVISÃO DO TEXTO**

Está disponível informação pormenorizada sobre este medicamento no sítio da internet da Agência Europeia de Medicamentos <https://www.ema.europa.eu>.

## **ANEXO II**

- A. FABRICANTE RESPONSÁVEL PELA LIBERTAÇÃO DO LOTE**
- B. CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS AO FORNECIMENTO E UTILIZAÇÃO**
- C. OUTRAS CONDIÇÕES E REQUISITOS DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**
- D. CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS À UTILIZAÇÃO SEGURA E EFICAZ DO MEDICAMENTO**

## **A. FABRICANTE RESPONSÁVEL PELA LIBERTAÇÃO DO LOTE**

Nome e endereço do fabricante responsável pela libertação do lote

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

## **B. CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS AO FORNECIMENTO E UTILIZAÇÃO**

Medicamento de receita médica restrita, de utilização reservada a certos meios especializados (ver anexo I: Resumo das Características do Medicamento, secção 4.2).

## **C. OUTRAS CONDIÇÕES E REQUISITOS DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

- Relatórios periódicos de segurança (RPS)**

Os requisitos para a apresentação de RPS para este medicamento estão estabelecidos na lista Europeia de datas de referência (lista EURD), tal como previsto nos termos do n.º 7 do artigo 107.º-C da Diretiva 2001/83/CE e quaisquer atualizações subsequentes publicadas no portal europeu de medicamentos.

## **D. CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS À UTILIZAÇÃO SEGURA E EFICAZ DO MEDICAMENTO**

- Plano de gestão do risco (PGR)**

O Titular da AIM deve efetuar as atividades e as intervenções de farmacovigilância requeridas e detalhadas no PGR apresentado no Módulo 1.8.2. da autorização de introdução no mercado, e quaisquer atualizações subsequentes do PGR que sejam acordadas.

Deve ser apresentado um PGR atualizado:

- A pedido da Agência Europeia de Medicamentos;
- Sempre que o sistema de gestão do risco for modificado, especialmente como resultado da receção de nova informação que possa levar a alterações significativas no perfil benefício-risco ou como resultado de ter sido atingido um objetivo importante (farmacovigilância ou minimização do risco).
- **Medidas adicionais de minimização do risco**

Antes do lançamento de Nerlynx em cada Estado-Membro, o Titular da Autorização de Introdução no Mercado (Titular da AIM) tem de acordar o conteúdo e o formato do programa educacional, incluindo meios de comunicação, modalidades de distribuição e qualquer outro aspeto do programa, com a autoridade nacional competente.

O Titular da AIM deverá assegurar que em cada Estado-Membro onde o Nerlynx é comercializado, todos os profissionais de saúde que se prevê que venham a prescrever/dispensar Nerlynx, bem como todos os doentes/cuidadores que se prevê que venham a utilizar Nerlynx têm acesso/recebem o seguinte pacote educacional:

- Material educacional destinado ao médico
- Pacote de informação para o doente

**O material educacional destinado ao médico** deve conter:

- O Resumo das Características do Medicamento
- Guia para profissionais de saúde
- Material educacional para o doente
  - **O Guia para profissionais de saúde** deve conter os seguintes elementos-chave:
- Nome do medicamento, substância ativa e indicação aprovada do medicamento
- Informações relevantes sobre a preocupação de segurança «Toxicidade gastrointestinal (diarreia)» (por ex., importância, gravidade, frequência, tempo até ao aparecimento, duração, reversibilidade dos acontecimentos adversos, conforme aplicável)
- Detalhes da população com maior risco de preocupação de segurança
- Mensagem-chave para transmitir aos doentes aconselhando como prevenir e minimizar a toxicidade gastrointestinal através de uma monitorização e controlo apropriados:
  - tratamento profilático com medicamentos antidiarreicos
  - alterações alimentares
  - alteração da dose (com orientações para ajustar as doses)/ descontinuação do tratamento
- A importância de entregar o material educacional aos doentes/cuidadores no final do aconselhamento
- Observações sobre a importância de notificar RAM

➢ **O material educacional para o doente:**

O pacote de informação para o doente deve conter:

- O folheto informativo
- Um guia de tratamento para doentes/cuidadores
- «O meu diário de tratamento»

**O guia do doente/cuidador** deve conter as seguintes mensagens-chave (em linguagem simples):

- Nome do medicamento, substância ativa e indicação aprovada do medicamento
- Informação relevante de Toxicidade gastrointestinal (diarreia) (por ex., sinais e sintomas que devem ser pormenorizados (importância, gravidade, frequência, tempo até ao aparecimento, duração, riscos e consequências))
- Mensagens-chave sobre como prevenir e minimizar a toxicidade GI através de uma monitorização adequada (com referência ao diário de tratamento) e controlo:
  - tratamento profilático com medicamentos antidiarreicos
  - alterações alimentares
  - quando alertar o profissional de saúde e a sua importância para o ajuste adicional do tratamento
- Observação sobre a importância de ler o FI
- Observações sobre a importância de notificar RAM

**ANEXO III**  
**ROTULAGEM E FOLHETO INFORMATIVO**

## **A. ROTULAGEM**

**INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO SECUNDÁRIO E NO  
ACONDICIONAMENTO PRIMÁRIO**

**EMBALAGEM EXTERIOR E FRASCO**

**1. NOME DO MEDICAMENTO**

Nerlynx 40 mg comprimidos revestidos por película  
neratinib

**2. DESCRIÇÃO DA(S) SUBSTÂNCIA(S) ATIVA(S)**

Cada comprimido revestido por película contém maleato de neratinib, equivalente a 40 mg de neratinib.

**3. LISTA DOS EXCIPIENTES**

**4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO**

180 comprimidos

**5. MODO E VIA DE ADMINISTRAÇÃO**

Consultar o folheto informativo antes de utilizar.  
Via oral.

**6. ADVERTÊNCIA ESPECIAL DE QUE O MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO  
FORA DA VISTA E DO ALCANCE DAS CRIANÇAS**

Manter fora da vista e do alcance das crianças.

**7. OUTRAS ADVERTÊNCIAS ESPECIAIS, SE NECESSÁRIO**

Não engolir o exsicante.

**8. PRAZO DE VALIDADE**

EXP

**9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO**

Manter o frasco bem fechado para proteger da humidade.

**10. CUIDADOS ESPECIAIS QUANTO À ELIMINAÇÃO DO MEDICAMENTO NÃO UTILIZADO OU DOS RESÍDUOS PROVENIENTES DESSE MEDICAMENTO, SE APPLICÁVEL**

Qualquer medicamento não utilizado ou resíduos devem ser eliminados de acordo com as exigências locais.

**11. NOME E ENDEREÇO DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

PIERRE FABRE MEDICAMENT

Les Cauquillous

81500 Lavaur

França

**12. NÚMERO DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

EU/1/18/1311/001

**13. NÚMERO DO LOTE**

Lot

**14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO**

**15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO**

**16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE**

**Embalagem Exterior**

nerlynx 40 mg

**17. IDENTIFICADOR ÚNICO – CÓDIGO DE BARRAS 2D**

**Embalagem Exterior**

Código de barras 2D com identificador único incluído.

**18. IDENTIFICADOR ÚNICO - DADOS PARA LEITURA HUMANA**

**Embalagem Exterior**

PC

SN

NN

## **B. FOLHETO INFORMATIVO**

## Folheto informativo: Informação para o doente

### Nerlynx 40 mg comprimidos revestidos por película neratinib

**Leia com atenção todo este folheto antes de começar a tomar este medicamento, pois contém informação importante para si.**

- Conserve este folheto. Pode ter necessidade de o ler novamente.
- Caso ainda tenha dúvidas, fale com o seu médico ou farmacêutico.
- Este medicamento foi receitado apenas para si. Não deve dá-lo a outros. O medicamento pode ser-lhes prejudicial mesmo que apresentem os mesmos sinais de doença.
- Se tiver quaisquer efeitos indesejáveis, incluindo possíveis efeitos indesejáveis não indicados neste folheto, fale com o seu médico ou farmacêutico. Ver secção 4.

#### O que contém este folheto:

1. O que é Nerlynx e para que é utilizado
2. O que precisa de saber antes de tomar Nerlynx
3. Como tomar Nerlynx
4. Efeitos indesejáveis possíveis
5. Como conservar Nerlynx
6. Conteúdo da embalagem e outras informações

#### 1. O que é Nerlynx e para que é utilizado

##### O que é Nerlynx

Nerlynx contém a substância ativa «neratinib». Pertence a um grupo de medicamentos denominados «inibidores da tirosina quinase» utilizados para bloquear as células cancerígenas e tratar o cancro da mama.

##### Para que é utilizado Nerlynx?

Nerlynx é utilizado em doentes com cancro da mama em fase precoce:

- com recetores hormonais positivos (HR positivo) e com amplificação/sobre-expressão do recetor 2 do fator de crescimento epidérmico humano (HER2) positivo (HER2 - positivo) e
- previamente tratados com terapêutica à base de trastuzumab há menos de um ano.

O «recetor HER2» é uma proteína que se encontra à superfície das células do organismo. Ajuda a controlar o modo de crescimento de uma célula mamária saudável. No cancro da mama com amplificação/sobre-expressão do HER2, as células cancerígenas apresentam uma quantidade aumentada de recetores HER2 na sua superfície. Isto resulta numa divisão e crescimento mais rápidos das células cancerígenas.

Os «recetores hormonais» também são proteínas expressas no interior das células de alguns tecidos específicos. Os estrogénios e a progesterona ligam-se a essas proteínas e regulam a atividade celular. No cancro da mama HR positivo, o crescimento e a divisão das células tumorais podem estar aumentados pelos estrogénios e/ou progesterona.

Antes de utilizar Nerlynx, o seu cancro teve de ser testado para demonstrar que é HR positivo e com amplificação/sobre-expressão do HER2. Terá também de ter recebido tratamento prévio à base de trastuzumab.

##### Como funciona Nerlynx

Nerlynx atua bloqueando os recetores HER2 nas células cancerígenas. Isto ajuda a impedir que as células se dividam e cresçam.

## 2. O que precisa de saber antes de tomar Nerlynx

### Não tome Nerlynx

- se tem alergia ao neratinib ou a qualquer outro componente deste medicamento (indicados na secção 6),
- se tiver um problema grave no fígado (correspondente à classe C na pontuação de Child-Pugh),
- se estiver a tomar um medicamento que induza fortemente as enzimas hepáticas (CYP3A4) e/ou transportadores de fármacos (P-gp) tais como:
  - rifampicina (um medicamento para a tuberculose (TB)),
  - carbamazepina ou fenitoína (medicamentos para convulsões),
  - hipericão (produto à base de plantas para a depressão).

### Advertências e precauções

Fale com o seu médico ou farmacêutico antes de tomar Nerlynx.

#### Tem de tomar um medicamento antidiarreico quando iniciar o tratamento com Nerlynx

Nerlynx pode causar diarreia na fase inicial do tratamento. Pode ocorrer mais do que uma vez. Deve tomar um medicamento antidiarreico recomendado pelo seu médico para que a sua diarreia não se torne grave e para evitar que fique desidratado durante o tratamento com Nerlynx. Poderão ser necessárias alterações na dieta (incluindo uma adequada ingestão de líquidos) e ajustes de dose de Nerlynx apropriados, para gerir a diarreia.

#### Testes e verificações de problemas hepáticos

Nerlynx pode causar alterações na função hepática – estas são detetadas em análises ao sangue. O seu médico irá realizar análises ao sangue antes e durante o seu tratamento com Nerlynx. O médico irá interromper o seu tratamento com Nerlynx se os seus testes hepáticos revelarem problemas graves.

Deve ser monitorizado de perto pelo seu médico se tiver:

- Função renal reduzida
- Distúrbio gastrointestinal crónico
- Distúrbios cardíacos ou se tiver histórico de doenças cardíacas
- Afeções da pele e do tecido subcutâneo.

Idosos:

Se tiver 65 anos ou mais, deve ser monitorizado de perto pelo seu médico.

#### Crianças e adolescentes

Não utilizar em crianças e adolescentes com menos de 18 anos de idade. A segurança e eficácia de Nerlynx não foram estudadas neste grupo etário.

#### Outros medicamentos e Nerlynx

Informe o seu médico ou farmacêutico se estiver a tomar, tiver tomado recentemente, ou se vier a tomar outros medicamentos. A eficácia e/ou segurança de Nerlynx e/ou de outros medicamentos pode ser modificada quando tomados concomitantemente. Isto porque Nerlynx pode afetar o modo como outros medicamentos funcionam. Além disso, outros medicamentos podem afetar o modo como Nerlynx funciona.

Em alguns casos, o seu médico pode alterar a sua dose ou monitorizá-lo de perto.

Especialmente, informe o seu médico ou farmacêutico se estiver a tomar algum dos medicamentos seguintes:

- rifampicina - um medicamento para a tuberculose
- carbamazepina, fenobarbital, fenitoína ou primidona - medicamentos para as convulsões
- hipericão - um produto à base de plantas para a depressão
- cetoconazol, voriconazol, itraconazol ou fluconazol - medicamentos para as infecções fúngicas
- eritromicina, claritromicina, troleandomicina ou ciprofloxacina - medicamentos para as infecções bacterianas

- inibidores da protease (tais como ritonavir, lopinavir, saquinavir, nelfinavir, atazanavir, indinavir, efavirenz, etravirina) ou medicamentos usados em associação com a terapêutica antirretroviral para o HIV (cobicistate) - medicamentos antivirais
- nefazodona – um medicamento para tratar a depressão
- diltiazem ou verapamil - medicamentos para a tensão arterial alta e dor no peito
- bosentano – um medicamento para a hipertensão arterial pulmonar
- dabigatrano ou digoxina - um medicamento para problemas cardíacos
- estatina (tal como a rosuvastatina) – um medicamento para tratar a colesterolémia elevada
- dexametasona – um medicamento anti-inflamatório (corticosteroides)
- colchicina – um medicamento anti-inflamatório usado na gota
- irinotecano – um medicamento usado nos cancros colorretais
- sulfassalazina – um medicamento anti-inflamatório intestinal
- ciclosporina, everolimus, sirolimus e tacrolimus – medicamentos imunossupressores
- fluvoxamina – um medicamento usado para tratar estados depressivos e transtornos obsessivo-compulsivos
- medicamentos para problemas de estômago:
  - inibidores da bomba de protões ou IBP não são recomendados (tais como lansoprazol, omeprazol)
  - «antagonistas do recetor-H2» (como a ranitidina) – Nerlynx deve ser tomado pelo menos 2 horas antes ou 10 horas após a administração do antagonista do recetor-H2.
  - antiácidos - A toma destes medicamentos e Nerlynx deve ser separada por um intervalo de, pelo menos, 3 horas.

Se alguma das situações acima se aplica a si (ou se tiver dúvidas), fale com o seu médico ou farmacêutico antes de tomar Nerlynx.

### **Nerlynx com alimentos e bebidas**

Não ingira toranja ou romã enquanto estiver a tomar Nerlynx – isto inclui comer, beber sumo ou tomar um suplemento que possa conter toranja ou romã. Isto deve-se ao facto de estes frutos poderem interagir com Nerlynx e afetar o modo de funcionamento do medicamento.

### **Gravidez**

Se estiver grávida, o médico avaliará o potencial benefício para si e o risco para o feto antes de lhe administrar este medicamento. Se engravidar enquanto estiver a tomar este medicamento, o médico avaliará o potencial benefício para si e o risco para o feto de continuar o tratamento com este medicamento.

### **Contraceção**

As mulheres que podem engravidar têm de utilizar um método contraceutivo eficaz, incluindo um método de barreira:

- durante o tratamento com Nerlynx
- durante um mês após o final do tratamento.

Os homens devem utilizar um método de contraceção de barreira eficaz, tal como um preservativo:

- durante o tratamento com Nerlynx
- durante três meses após o final do tratamento.

### **Amamentação**

Fale com o seu médico antes de tomar Nerlynx se estiver a amamentar ou se planeia amamentar, uma vez que se desconhece se pequenas quantidades deste medicamento podem passar para o leite materno. O seu médico irá discutir consigo os benefícios e os riscos de tomar Nerlynx durante este período.

### **Condução de veículos e utilização de máquinas**

Os efeitos de Nerlynx sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas são reduzidos. Os efeitos indesejáveis de Nerlynx (por exemplo, desidratação e tonturas resultantes da diarreia, fadiga e desmaios) podem afetar o modo como tarefas que exigem discernimento, capacidades motoras ou cognitivas são realizadas.

### **3. Como tomar Nerlynx**

Tome este medicamento exatamente como indicado pelo seu médico. Fale com o seu médico ou farmacêutico se tiver dúvidas.

#### **Que quantidade de Nerlynx tomar**

A dose recomendada de Nerlynx é de 6 comprimidos uma vez por dia (um total de 240 mg).

- Tome os comprimidos com alimentos. Não esmague ou dissolva os comprimidos.
- Tome todos os comprimidos com água, aproximadamente à mesma hora todos os dias, preferencialmente de manhã.

O ciclo do tratamento é de um ano.

Se tiver efeitos indesejáveis, o seu médico pode ajustar a dose ou interromper o tratamento temporária ou permanentemente.

#### **Tem de tomar um medicamento antidiarreico quando iniciar o tratamento com Nerlynx**

Nerlynx pode causar diarreia na fase inicial do tratamento, a menos que seja tomado um medicamento antidiarreico para prevenir ou reduzir a diarreia. A diarreia ocorre geralmente no início do tratamento com Nerlynx e pode ser grave e recorrente, fazendo com que fique desidratado. O seu médico dir-lhe-á como adaptar a sua dieta e ingestão de líquidos.

- Comece a tomar o medicamento antidiarreico prescrito pelo seu médico com a primeira dose de Nerlynx.
- O seu médico irá informá-lo como tomar o medicamento antidiarreico.
- Continue a tomar o medicamento antidiarreico durante o primeiro mês ou até ao segundo mês de tratamento com Nerlynx. O seu médico irá informá-lo se é necessário continuar a tomar um medicamento antidiarreico após os primeiros dois meses de tratamento para controlar a diarreia.
- O seu médico irá também informá-lo se é necessário alterar a dose de Nerlynx devido à diarreia.

**Se tomar mais Nerlynx do que deveria**, contacte um médico ou um hospital imediatamente. Leve a embalagem do medicamento consigo.

Alguns dos efeitos indesejáveis associados à sobredosagem de Nerlynx são: diarreia, náuseas, vômitos e desidratação.

#### **Caso se tenha esquecido de tomar Nerlynx**

- Caso se tenha esquecido de tomar uma dose, aguarde até ao dia seguinte e continue com a próxima dose como habitual.
- Não tome uma dose a dobrar para compensar uma dose que se esqueceu de tomar.

#### **Se parar de tomar Nerlynx**

- Não pare de tomar Nerlynx sem consultar o seu médico.

Caso ainda tenha dúvidas sobre a utilização deste medicamento, fale com o seu médico ou farmacêutico.

### **4. Efeitos indesejáveis possíveis**

Como todos os medicamentos, este medicamento pode causar efeitos indesejáveis, embora estes não se manifestem em todas as pessoas. Podem ocorrer os seguintes efeitos indesejáveis com este medicamento:

#### **Diarreia**

Nerlynx pode causar diarreia (aumento do número de fezes por dia e/ou alteração da consistência das fezes) na fase inicial do tratamento, a menos que sejam tomados medicamentos antidiarreicos para

prevenir ou reduzir a diarreia. A diarreia pode ser grave e pode ficar desidratado. Ver a secção 3 para obter mais informações sobre o tratamento antidiarreico que deve tomar durante o tratamento com Nerlynx.

**Fale com o seu médico se:**

- tiver diarreia que não passa - o médico pode aconselhá-lo sobre como controlar a diarreia.
- sentir tonturas ou fraqueza devido à diarreia. Se o seu médico não estiver disponível, dirija-se imediatamente ao hospital.

**Problemas hepáticos**

Nerlynx pode causar alterações na função hepática - estas são detetadas em análises ao sangue. Pode ou não apresentar sinais ou sintomas de problemas hepáticos (por exemplo, pele e/ou olhos amarelos, urina escura ou fezes claras). O seu médico irá realizar análises ao sangue antes e durante o seu tratamento com Nerlynx. O seu médico irá interromper o seu tratamento com Nerlynx se os seus testes hepáticos revelarem problemas graves.

**Outros efeitos indesejáveis**

Fale com o seu médico ou farmacêutico se notar algum dos seguintes efeitos indesejáveis:

**Muito frequentes** (podem afetar mais de 1 em cada 10 pessoas):

- diarreia
- dor de estômago, sensação de enjoo (náusea), enjoo (vómitos), diminuição do apetite
- , inflamação do revestimento da boca, incluindo bolhas ou feridas na boca
- erupção na pele
- espasmos ou cãibras musculares
- sentir-se muito cansado

**Frequentes** (podem afetar até 1 em cada 10 pessoas):

- sensação de ardor ao urinar,necessidade frequente e urgente de urinar (podem ser sintomas de uma infecção das vias urinárias)
- desidratação
- desmaio
- hemorragia nasal
- ligeiro mal-estar no estômago (inchaço, indigestão)
- boca seca
- alterações nos parâmetros hepáticos nas análises ao sangue (enzimas denominadas alanina aminotransferase e aspartato aminotransferase aumentadas)
- problemas nas unhas, incluindo unhas partidas ou alteração da cor
- pele seca, incluindo pele gretada
- alterações nos testes da função renal
- perda de peso

**Pouco frequentes** (podem afetar até 1 em cada 100 pessoas):

- insuficiência renal
- alterações nos parâmetros hepáticos nas análises ao sangue (por ex., aumento da bilirrubina)

Fale com o seu médico ou farmacêutico se notar algum dos efeitos indesejáveis acima.

**Comunicação de efeitos indesejáveis**

Se tiver quaisquer efeitos indesejáveis, incluindo possíveis efeitos indesejáveis não indicados neste folheto, fale com o seu médico ou farmacêutico. Também poderá comunicar efeitos indesejáveis diretamente através do sistema nacional de notificação mencionado no [Apêndice V](#). Ao comunicar efeitos indesejáveis, estará a ajudar a fornecer mais informações sobre a segurança deste medicamento.

## 5. Como conservar Nerlynx

Manter este medicamento fora da vista e do alcance das crianças.

Não utilize este medicamento após o prazo de validade impresso no frasco e na embalagem exterior, após EXP. O prazo de validade corresponde ao último dia do mês indicado.

O medicamento não necessita de qualquer temperatura especial de conservação.

Manter o frasco bem fechado para proteger da humidade.

Não utilize Nerlynx se notar quaisquer sinais de danos na embalagem ou se houver indícios de adulteração (por ex., se o selo interno estiver quebrado).

Não deite fora quaisquer medicamentos na canalização ou no lixo doméstico. Pergunte ao seu farmacêutico como deitar fora os medicamentos que já não utiliza. Estas medidas ajudarão a proteger o ambiente.

## 6. Conteúdo da embalagem e outras informações

### Qual a composição de Nerlynx

- A substância ativa é o neratinib. Cada comprimido revestido por película contém maleato de neratinib, equivalente a 40 mg de neratinib.
- Os outros componentes são:
  - Núcleo do comprimido: manitol (E421), celulose microcristalina, crospovidona, povidona, sílica coloidal anidra, estearato de magnésio
  - Revestimento do comprimido: poli(álcool vinílico), dióxido de titânio (E171), macrogol, talco, óxido de ferro vermelho (E172)

### Qual o aspetto de Nerlynx e conteúdo da embalagem

Os comprimidos revestidos por película têm uma forma oval, de cor vermelha, com a gravação «W104» numa face e lisos na outra.

Nerlynx comprimidos revestidos por película são embalados num frasco branco, redondo, de polietileno de alta densidade (HDPE) com um fecho de polipropileno resistente à abertura por crianças e um selo interno inviolável. Cada frasco contém 180 comprimidos revestidos por película.

É incluído com cada frasco de comprimidos um agente exsicante de HDPE com 1 g de gel de sílica. Não engolir o exsicante. Mantenha-o dentro do frasco.

### Titular da Autorização de Introdução no Mercado

PIERRE FABRE MEDICAMENT

Les Cauquillous

81500 Lavaur

França

### Fabricante

Pierre Fabre Médicament Production – Cahors

Site de Cahors

Le Payrat

46000 Cahors

França

**Este folheto foi revisto pela última vez em MM/AAAA**

## **Outras fontes de informação**

Está disponível informação pormenorizada sobre este medicamento no sítio da internet da Agência Europeia de Medicamentos: <https://www.ema.europa.eu>.

---