

**NERLYNX<sup>®</sup>**  
(maleato de neratinibe)  
Pint Pharma  
40 mg  
comprimidos revestidos

**BULA PROFISSIONAL DA SAÚDE**

Nerlynx<sup>®</sup>

maleato de neratinibe

## **APRESENTAÇÃO:**

Nerlynx<sup>®</sup> é apresentado na forma de comprimidos revestidos com 40 mg de neratinibe em embalagens contendo 180 comprimidos.

## **VIA ORAL**

## **USO ADULTO**

## **COMPOSIÇÃO:**

40 mg – cada comprimido revestido contém 48,31 mg de maleato de neratinibe que equivale a 40 mg de neratinibe (sob a forma de maleato)

Excipientes: manitol, celulose microcristalina, crospovidona, povidona, dióxido de silicone coloidal, estearato de magnésio, polietilenoglicol, álcool polivinílico, dióxido de titânio, talco e óxido de ferro vermelho.

## **INFORMAÇÕES TÉCNICAS AOS PROFISSIONAIS DE SAÚDE:**

### **1. INDICAÇÃO:**

#### **- Tratamento adjuvante estendido em pacientes com câncer de mama em fase inicial:**

Nerlynx é indicado para o tratamento adjuvante estendido de pacientes adultos com câncer de mama em fase inicial com amplificação/sobre-expressão do HER2 com receptores hormonais positivos e que tenham concluído a terapia adjuvante prévia à base de trastuzumabe há menos de um ano.

#### **- Câncer de mama avançado ou metastático:**

Nerlynx em combinação com capecitabina é indicado para o tratamento de pacientes adultos com câncer de mama HER2 positivo avançado ou metastático que tenham recebido dois ou mais tratamentos anteriores baseados em anti-HER2 no cenário metastático.

### **2. RESULTADOS DE EFICÁCIA:**

#### **2.1 Tratamento adjuvante estendido do câncer de mama em fase inicial**

No estudo principal de Fase III, multicêntrico, randomizado, duplo cego, controlado com placebo, ExteNET (3004), 2840 mulheres com câncer de mama HER2 positivo em fase inicial (conforme confirmado localmente por exames) que concluíram o tratamento adjuvante com trastuzumabe foram randomizadas 1:1 para receber Nerlynx ou placebo, todos os dias, durante um ano. O estudo foi dividido em três partes sendo elas: Parte A – seguimento de 2 anos para a sobrevida livre de doença invasiva (invasive disease-free survival, iDFS), Parte B – seguimento de 5 anos para iDFS e Parte C – sobrevida em longo prazo. 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 pacientes tinham tumores no estágio I, aproximadamente 40% tinham tumores no estágio II e aproximadamente 30 % tinham tumores no estágio III. A maioria dos pacientes (81%) foi incluída no prazo de um ano após a conclusão do tratamento com trastuzumabe. O tempo mediano desde o último tratamento adjuvante com trastuzumabe até à randomização foi de 4,5 meses.

O endpoint primário do estudo foi a sobrevida livre de doença invasiva (invasive disease-free survival, iDFS), definida como o tempo entre a data da randomização até a primeira ocorrência da recidiva invasiva

(câncer de mama local/regional, ipsilateral ou contralateral), recorrência à distância, ou morte por qualquer causa, com 2 anos e 28 dias de acompanhamento. Os *endpoints* secundários do estudo incluíram a sobrevida 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), sobrevida livre de doença à distância (*distant disease-free survival*, DDFS), incidência cumulativa da recorrência no sistema nervoso central e sobrevida global (*overall survival*, OS).

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

**Tabela 1: Resultados de eficácia primária após 2 anos – populações ITT e populações com receptores hormonais positivos que tenham concluído o tratamento com trastuzumabe há menos de um ano**

| Variável                                                            | Taxas livres de eventos estimados a 2 anos <sup>1</sup> (%)                                                              |                  | Hazard ratio (IC 95%) <sup>2</sup> | Valor de $p$ <sup>3</sup> |
|---------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------|------------------------------------|---------------------------|
|                                                                     | População ITT                                                                                                            |                  |                                    |                           |
|                                                                     | Nerlynx (N=1420)                                                                                                         | Placebo (N=1420) |                                    |                           |
| Sobrevida livre de doença invasiva                                  | 94,2                                                                                                                     | 91,9             | 0,66<br>(0,49; 0,91)               | 0,011                     |
| Sobrevida livre de doença, incluído carcinoma ductal <i>in situ</i> | 94,2                                                                                                                     | 91,3             | 0,62<br>(0,46; 0,84)               | 0,002                     |
| Sobrevida livre de doença à distância                               | 95,3                                                                                                                     | 94,0             | 0,75<br>(0,53; 1,06)               | 0,110                     |
| Tempo até a recorrência à distância                                 | 95,5                                                                                                                     | 94,2             | 0,74<br>(0,52; 1,06)               | 0,102                     |
| Recorrência no SNC                                                  | 0,92                                                                                                                     | 1,16             | -                                  | 0,586                     |
|                                                                     | <b>População com receptores hormonais positivos</b> que tenha concluído o tratamento com trastuzumabe há menos de um ano |                  |                                    |                           |
|                                                                     | Nerlynx (N=671)                                                                                                          | Placebo (N=668)  | Hazard ratio (IC 95%) <sup>4</sup> | Valor de $p$ <sup>5</sup> |
| Sobrevida livre de doença invasiva                                  | 95,3                                                                                                                     | 90,9             | 0,50<br>(0,31; 0,78)               | 0,003                     |
| Sobrevida livre de doença, incluído carcinoma ductal <i>in situ</i> | 95,3                                                                                                                     | 90,1             | 0,45<br>(0,28; 0,71)               | <0,001                    |
| Sobrevida livre de doença à distância                               | 96,1                                                                                                                     | 93,0             | 0,53<br>(0,31; 0,88)               | 0,015                     |
| Tempo até a recorrência à distância                                 | 96,3                                                                                                                     | 93,3             | 0,53<br>(0,30; 0,89)               | 0,018                     |
| Recorrência no SNC                                                  | 0,34                                                                                                                     | 1,01             | -                                  | 0,189                     |

SNC = sistema nervoso central.

1 Taxas livres de eventos para todos os *endpoints*, exceto para a recorrência no SNC para a qual a incidência cumulativa é notificada.

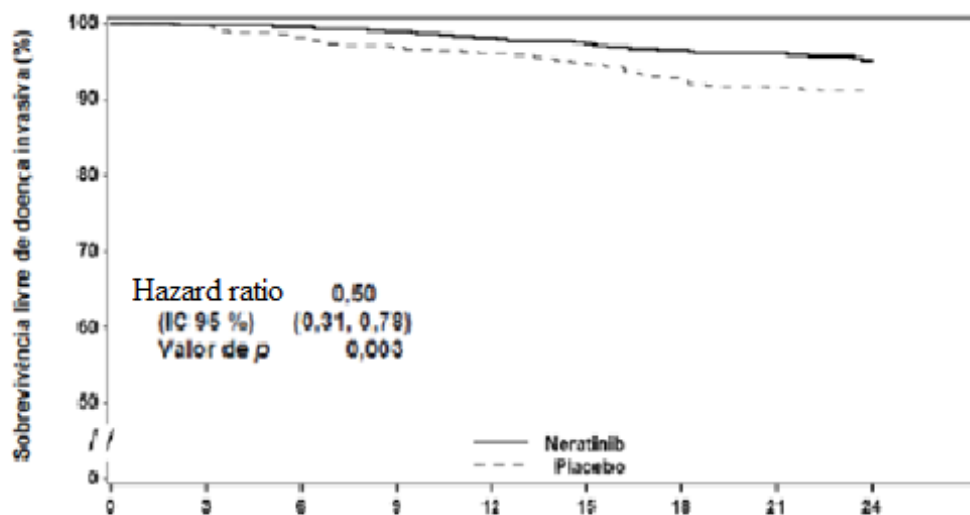
2 Modelo de riscos proporcionais de Cox estratificado

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

4 Modelo de riscos proporcionais de Cox não estratificado.

5 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.

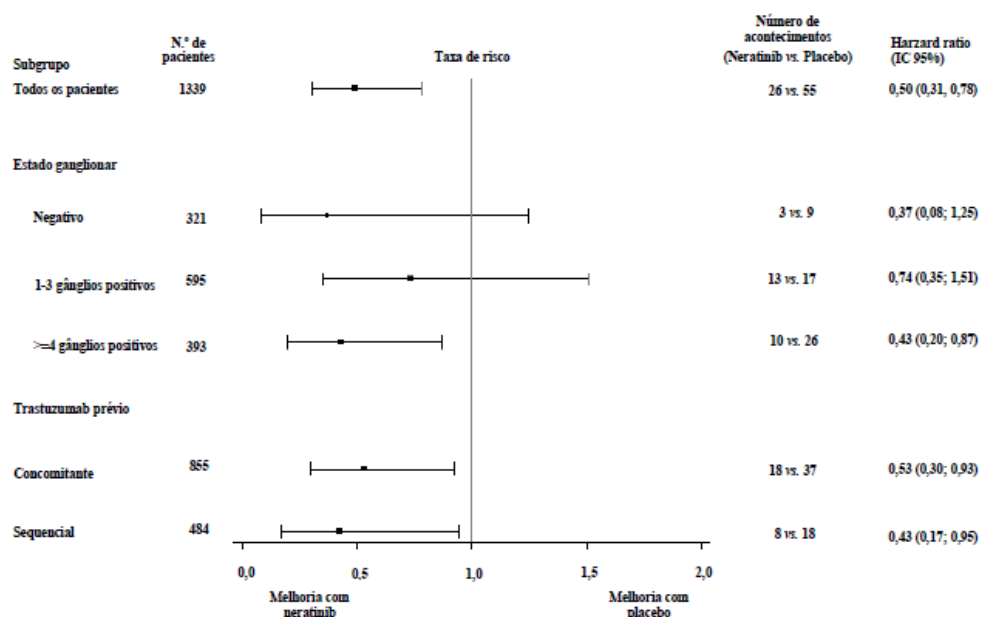
**Figura 1: Diagrama de Kaplan-Meier da sobrevida livre de doença invasiva – População com receptores hormonais positivos que tenha concluído o tratamento com trastuzumabe há menos de um ano**



| Número em risco |     | Meses após randomização |     |     |     |     |     |     |     |
|-----------------|-----|-------------------------|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|
| Neratinibe      | 671 | 606                     | 593 | 577 | 559 | 539 | 517 | 486 | 309 |
| Placebo         | 668 | 642                     | 622 | 605 | 583 | 566 | 544 | 504 | 327 |

Para os pacientes com receptores hormonais positivos, que tenham concluído o tratamento com trastuzumabe há menos de um ano, o benefício relativo do tratamento com Nerlynx em subgrupos de pacientes pré-estratificados é apresentado na Figura 2.

**Figura 2: Sobrevida livre de doença invasiva em pacientes com receptores hormonais positivos que tenham concluído a terapia com trastuzumabe há menos de um ano, por subgrupo de pacientes**



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

Nos pacientes com receptores hormonais negativos (n= 1.209 (42,57%)), independentemente da duração do tratamento com trastuzumabe, a hazard ratio 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 pacientes foram aprovados para seguimento prolongado além dos 24 meses. As observações com dados faltantes 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 segura.

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

Não houve diferença estatisticamente significativa na sobrevida 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 o tratamento com trastuzumabe há menos de um ano, a mediana de seguimento foi de 8,0 anos no braço neratinibe e 8,1 anos no braço placebo, com um total de 1339 (47,1%) pacientes por 8 ou mais anos, 671 (23,6%) no braço neratinibe e 668 (23,5%) no braço placebo. Nesta subpopulação, o número de mortes 55 (8,2%) nos pacientes tratados com neratinibe e 68 (10,2%) nos pacientes tratados com placebo [HR 0,83 (IC 95%: 0,58; 1,18)].

## 2.2 Câncer de mama avançado ou metastático

A segurança e eficácia do Nerlynx em combinação com capecitabina foi estudada no NALA (NCT01808573), um estudo clínico randomizado, multicêntrico e aberto em pacientes (n=621) com câncer

de mama metastático HER2 positivo que haviam recebido 2 ou mais tratamentos anteriores baseados em anti-HER2 no cenário metastático. A expressão HER2 foi baseada em tecidos arquivados testados em um laboratório central antes do recrutamento. A positividade HER2 foi definida como uma pontuação de imuno-histoquímica HER2 (IHC) de 3+ ou IHC 2+ com confirmação de hibridização in situ (ISH) positiva. 59% destes pacientes eram receptores hormonais positivos (HR+) e 41% eram receptores hormonais negativos (HR-); 69% haviam recebido dois tratamentos anteriores baseados em ANTI-HER2, 31% haviam recebido três ou mais tratamentos anteriores baseados em ANTI-HER2, 81% tinham doença visceral e 19% tinham doença não visceral. Pacientes com metástases cerebrais assintomáticas ou estáveis foram incluídos no estudo NALA (16%).

Os pacientes foram randomizados (1:1) para receber Nerlynx 240 mg oral uma vez ao dia nos dias 1-21 em combinação com capecitabina 750 mg/m<sup>2</sup> oral duas vezes ao dia nos dias 1-14 para cada ciclo de 21 dias (n=307) ou lapatinibe 1250 mg oral uma vez ao dia, dias 1-21 em combinação com capecitabina 1000 mg/m<sup>2</sup> oral duas vezes ao dia nos dias 1-14 para cada ciclo de 21 dias (n=314). Os pacientes foram tratados até a progressão da doença ou toxicidade inaceitável.

Os resultados de eficácia do ensaio NALA estão resumidos na Tabela 2, Figura 3 e Figura 4.

**Tabela 2. Resultados de Eficácia – Ensaio NALA (Avaliação Central)**

|                                           | Nerlynx + Capecitabina<br>(n=307) | Lapatinibe + Capecitabina<br>(n=314) |
|-------------------------------------------|-----------------------------------|--------------------------------------|
| Sobrevida livre de progressão (PFS)       |                                   |                                      |
| Número de Eventos (%)                     | 210 (68,4)                        | 223 (71,0)                           |
| PFS mediana, meses (95% CI)               | 5,6 (4,9; 6.9)                    | 5,5 (4.3; 5,6)                       |
| HR (IC95%) *                              | 0,76 (0,63;0.93)                  |                                      |
| p-valor†                                  | 0,0059                            |                                      |
| Taxas de PFS em 12 meses, %<br>(IC 95%)   | 29 (23, 35)                       | 15 (10, 20)                          |
| Taxas de PFS em 24 meses, %<br>(95% IC) ‡ | 12 (7, 18)                        | 3 (1, 8)                             |
| Sobrevida Global (OS)                     |                                   |                                      |
| Número de Eventos (%)                     | 192 (62,5)                        | 218 (69,4)                           |
| OS mediano, meses (95% CI)                | 21,0 (17,7; 23,8)                 | 18,7 (15,5;21,2)                     |
| HR (IC95%) *                              | 0,88 (0,72; 1,07)                 |                                      |
| p-valor†                                  | 0,2086                            |                                      |
| Taxa de Resposta Objetiva (ORR)§          |                                   |                                      |
| ORR, % (95% IC)                           | 32,8 (27,1; 38,9)                 | 26,7 (21,5;32,4)                     |
| Duração da Resposta (DOR)                 |                                   |                                      |
| DOR mediana, meses (IC 95%)               | 8,5 (5,6;11,2)                    | 5,6 (4,2; 6,4)                       |

Hr = Hazard ratio

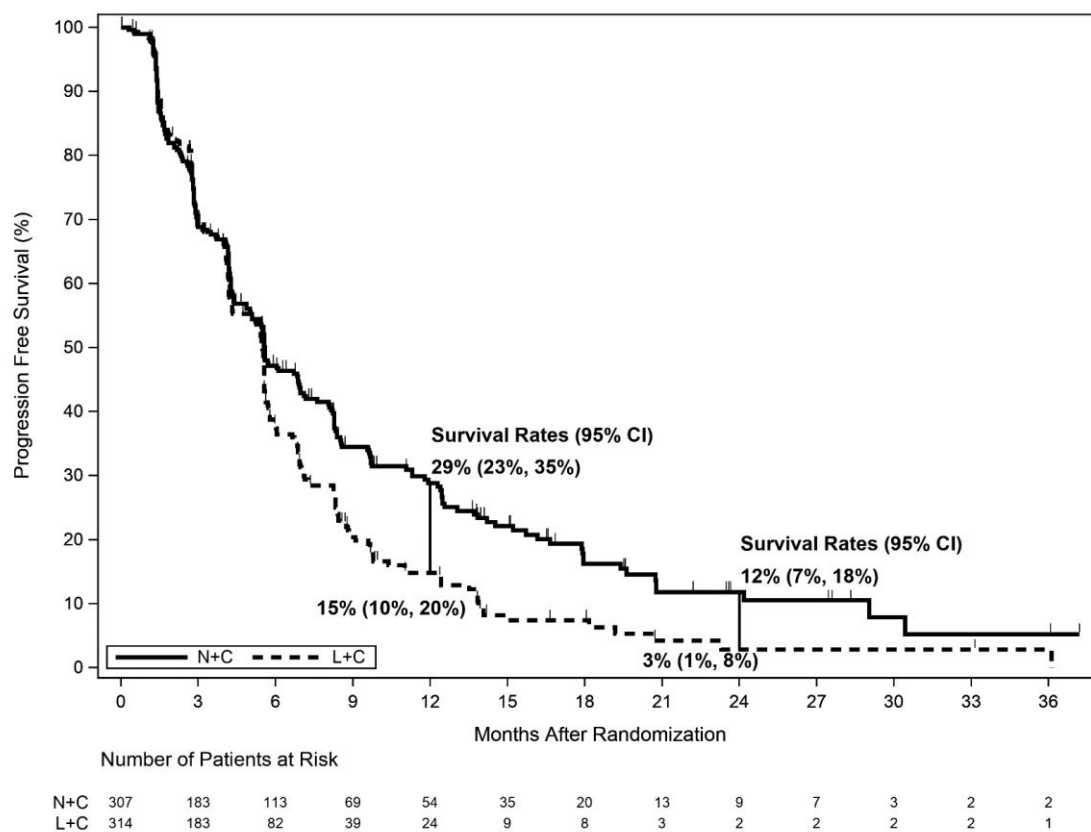
\* A hazard ratio é apresentada como Nerlynx mais Capecitabina (N+C) vs Lapatinibe mais Capecitabina (L+C).

† Teste de classificação de log estratificado

‡ O número total de pacientes que permanecem em estudo aos 24 meses é de 11; com 9 pacientes em N+C e 2 pacientes em L+C.

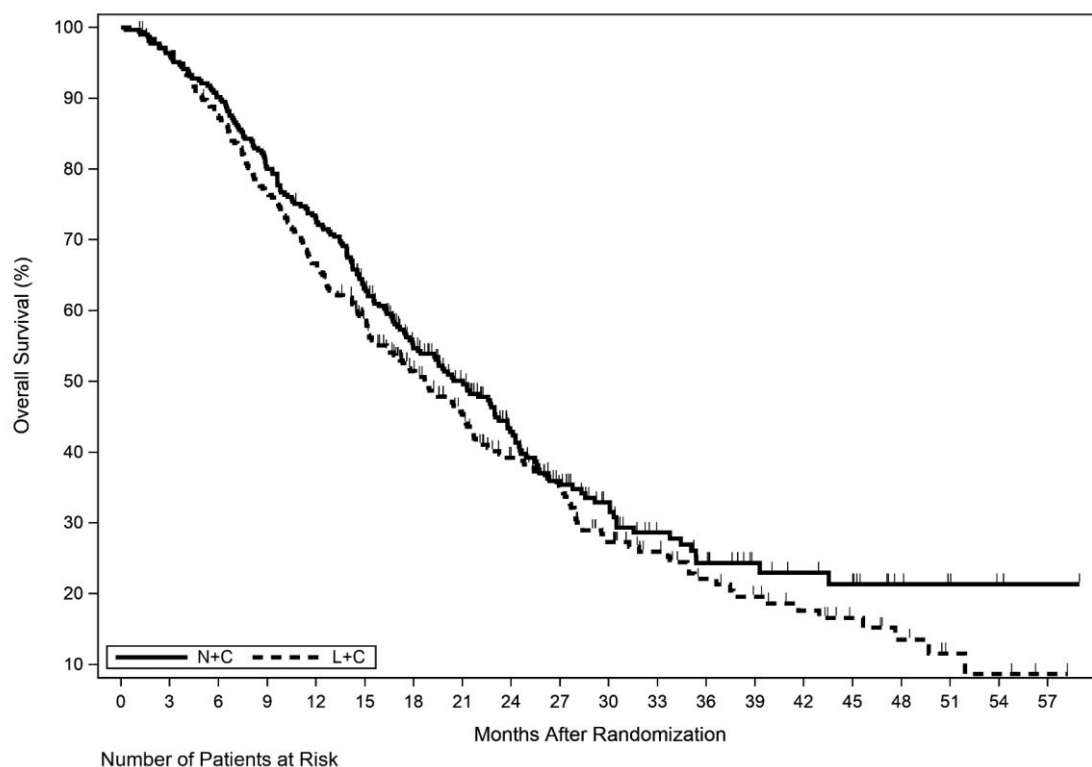
§ ORR confirmado em pacientes com doença mensurável na triagem (256 no braço N+C e 270 no braço L+C).

**Figura 3. Sobrevida livre de progressão (Avaliação Central - População ITT)**



CI = Intervalo de Confiança; ITT = Intenção de Tratar; L + C = Lapatinibe mais Capecitabina; N + C = Nerlynx mais capecitabina

**Figura 4. Sobrevida Global (População ITT)**



ITT = Intenção de Tratar; L + C = Lapatinibe mais Capecitabina; N + C = Nerlynx mais capecitabina

**Tabela 3. Taxas de sobrevida livres de progressão - Análises de subgrupos  $\alpha$**

| População                            | Número de eventos/Total N (%) |                           | Taxas de PFS (%) em 12 meses (IC95%) |                           |
|--------------------------------------|-------------------------------|---------------------------|--------------------------------------|---------------------------|
|                                      | Nerlynx + Capecitabina        | Lapatinibe + Capecitabina | Nerlynx + Capecitabina               | Lapatinibe + Capecitabina |
| <b>Localização da doença</b>         |                               |                           |                                      |                           |
| Visceral                             | 181/247 (73,3)                | 185/253 (73,1)            | 23 (17; 30)                          | 14 (10; 20)               |
| Não Visceral                         | 29/60 (48,3)                  | 38/61 (62,3)              | 53 (38;66)                           | 18 (7; 32)                |
| <b>Condição do receptor hormonal</b> |                               |                           |                                      |                           |
| Positivo                             | 128/181 (70,7)                | 115/186 (61,8)            | 27 (19; 34)                          | 23 (15;31)                |
| Negativo                             | 82/126 (65,1)                 | 108/128 (84,4)            | 32 (23; 41)                          | 5 (2; 11)                 |
| <b>Tratamentos anteriores HER2</b>   |                               |                           |                                      |                           |
| 2 tratamentos                        | 148/215 (68,8)                | 151/215 (70,2)            | 26 (20; 33)                          | 13 (8; 19)                |
| tratamentos $\geq 3$                 | 62/92 (67,4)                  | 72/99 (72,7)              | 34 (24;45)                           | 19 (11; 29)               |

CI = Intervalo de Confiança; PFS = Sobrevida livre de progressão



α Análise exploratória

### 3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS

#### **Propriedades farmacodinâmicas:**

##### **- Mecanismo de ação**

O neratinibe 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 mitogênico 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 do câncer de mama com sobre-expressão ou amplificação do HER2 ou câncer de mama com HER2 mutante. O neratinibe liga-se ao receptor HER2, reduz a auto fosforilação de EGFR e HER2, a jusante das vias de sinalização de MAPK e AKT, e inibe potencialmente a proliferação celular tumoral in vitro. O neratinibe inibiu a expressão de EGFR e/ou HER2 em linhagens celulares de carcinoma com um IC50 celular <100 nM.

##### **- Propriedades Farmacocinéticas**

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

##### **- Absorção:**

Após a administração oral de 240 mg de neratinibe, a absorção foi lenta e as concentrações plasmáticas máximas de neratinibe ocorreram aproximadamente 7 horas após a administração. Uma dose única de 240 mg de neratinibe tomada com alimentos aumentou a C<sub>máx</sub> e a AUC em aproximadamente 17% e 13%, respectivamente, em comparação com a administração em jejum. Uma dose oral única de 240 mg de neratinibe tomada com uma refeição rica em gorduras aumentou tanto a C<sub>máx</sub> como a AUC em aproximadamente 100%. Num estudo de balanço de massas, a recuperação total (excreção urinária e fecal) de neratinibe intacto e metabólitos demonstrou que a fração absorvida para o neratinibe 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 neratinibe é dependente do pH. Os tratamentos que aumentam o pH gastrointestinal podem reduzir a absorção do neratinibe, diminuindo assim a exposição sistêmica.

##### **- Distribuição:**

A ligação do neratinibe às proteínas plasmáticas humanas, incluindo a ligação covalente à albumina sérica humana (HSA), foi superior a 98% e independente da concentração de neratinibe testada. O neratinibe liga-se predominantemente à HSA e 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 neratinibe é um substrato da glicoproteína-P (P-gp) (veja itens 4. Contraindicações, 5. Advertências e Precauções e 8. Posologia e Modo de usar) e BCRP. Os estudos in vitro demonstraram que o neratinibe e o seu principal metabolito M6 não são substratos dos transportadores hepáticos de captação OATP1B1\*1a e OATP1B3 em concentração clínica relevante.

##### **- Biotransformação**

O neratinibe é metabolizado principalmente nos microsomas hepáticos pelo CYP3A4 e, até certo ponto, pela flavina monooxigenase (FMO).

O perfil preliminar do metabolito no plasma humano indica que, após administração oral, o neratinibe sofre um metabolismo oxidativo através do CYP3A4. Os metabólitos circulantes incluem neratinibe 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 neratinibe mais o metabólito após a administração oral de neratinibe. Os metabólitos do neratinibe M3, M6, M7 e M11 mostraram ter potências semelhantes ao neratinibe em ensaios *in vitro*, tanto em ensaios de ligação (através de enzimas) como em ensaios baseados em linhagens celulares expressando ERBB1, ERBB2 (HER2) e ERBB4.

Com base nas exposições no estado estacionário, o neratinibe 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 neratinibe, a meia vida média aparente do neratinibe no plasma dos doentes foi de 17 horas.

#### **O neratinibe é excretado principalmente através das fezes**

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

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 neratinibe inalterado foi a espécie mais abundante nas fezes e urina, responsável por 62,1% da dose total recuperada. O metabólito 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/ P-gp sobre o neratinibe:**

Após a administração concomitante de 240 mg de neratinibe e doses repetidas de 600 mg de rifampicina, um indutor potente do CYP3A4/P-gp, as exposições ao neratinibe diminuíram significativamente em 76% e 87% em relação à C<sub>max</sub> e à AUC, respetivamente, em comparação com a administração de neratinibe isolado.

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

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

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

As estimativas baseadas em modelos sugerem que a administração concomitante de uma dose oral única de 240 mg de neratinibe na presença de verapamil (120 mg duas vezes por dia durante 8 dias), um inibidor moderado do CYP3A4/P-gp, aumentou a exposição sistêmica ao neratinibe em 3,0 e 4,0 vezes em relação à C<sub>max</sub> e à AUC, em comparação com neratinibe isolado (veja itens 5. Advertências e Precauções, 6. Interações Medicamentosas e 8. Posologia e modo de usar).

##### **-Efeito dos modificadores do pH gástrico sobre o neratinibe**

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

administração de neratinibe (veja itens 5. Advertências e Precauções, 6. Interações Medicamentosas e 8. Posologia e modo de usar)

**- Efeito de outros tratamentos sobre o neratinibe**

Não foram observadas interações medicamentosas clinicamente relevantes aparentes quando o neratinibe foi administrado concomitantemente com capecitabina, paclitaxel, trastuzumabe, vinorelbina ou antidiarreicos (loperamida) (veja item 6. Interações Medicamentosas).

**- Efeito de neratinibe sobre os substratos CYP**

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

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

**-Efeito do neratinibe 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 IC<sub>50</sub> notificado > 10 µM. O neratinibe a 10 µM pareceu inibir o transportador de efluxo BCRP, o que poderá ser clinicamente relevante a nível intestinal (Veja item 6. Interações Medicamentosas)

Em estudos *in vitro*, o neratinibe foi um inibidor dos transportadores de efluxo da glicoproteína P (P-gp), o que foi também confirmado num estudo clínico. Múltiplas doses orais de neratinibe 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 (veja itens 5. Advertências e Precauções e 6. Interações medicamentosas).

O neratinibe não produziu qualquer atividade inibitória em relação aos transportadores de captação, OATP1B1\*1a, OATP1B3, OAT1, OAT3 e OCT2, com valores de IC<sub>50</sub> notificados > 10µM. O neratinibe produziu atividade inibitória no transportador de captação OCT1 com um valor de IC<sub>50</sub> de 2,9 µM.

**- Populações especiais**

**Comprometimento renal**

Não foram realizados estudos farmacocinéticos em pacientes com comprometimento renal ou submetidos a diálise. O modelo farmacocinético populacional revelou que a depuração da creatinina não explicou a variabilidade entre os pacientes, pelo que não se recomendam alterações da dose para pacientes com comprometimento renal leve a moderado (Veja itens 5. Advertências e Precauções e 8. Posologia e Modo de usar)

**- Comprometimento hepático**

O neratinibe é extensamente metabolizado no fígado. Em indivíduos com comprometimento hepático preexistente grave (Classe C de Child Pugh) sem câncer, a depuração do neratinibe reduziu em 36% e a exposição ao neratinibe aumentou cerca de 3 vezes, em comparação com voluntários saudáveis (Veja itens 4. Contraindicações e 8. Posologia e Modo de usar).

**- 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:

**- Carcinogênese, mutagênese:**

Nerlynx não foi clastogênico nem mutagênico na bateria padrão de testes de genotoxicidade.

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

Um estudo de carcinogenicidade de 6 meses em camundongos transgênicos Tg.rasH2 e os dados de 2 anos em ratos não revelaram quaisquer sinais de potencial carcinogênico.

#### **- Toxicidade reprodutiva**

Em coelhos, não se verificaram efeitos no acasalamento ou na capacidade de os animais engravidarem; no entanto, foram observadas letalidade embriofetal 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.

#### **4. CONTRAINDICAÇÕES**

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

Coadministração com os seguintes medicamentos que são indutores potentes da isoforma CYP3A4/Pgp do citocromo P450:

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

Comprometimento hepático grave (Classe C de Child-Pugh).

#### **5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES**

##### **-Diarreia**

Foram notificados casos de diarreia durante o tratamento com Nerlynx (veja itens 8. Posologia e modo de usar e 9. Reações Adversas). 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 pacientes podem ser instruídos a iniciar tratamento profilático com loperamida 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 evacuações por dia (Veja item 8. Posologia e modo de usar).

Os pacientes devem ser monitorados para diarreia e tratados com antidiarreicos adicionais se necessário.

##### **- Idosos**

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

##### **- Pacientes com um distúrbio gastrointestinal crônico significativo**

Os pacientes com um distúrbio gastrointestinal crônico significativo com diarreia como um sintoma principal não foram incluídos no estudo principal, pelo que devem ser monitorizados atentamente.

##### **- Comprometimento renal**

Os pacientes com comprometimento renal apresentam um risco mais elevado de complicações de desidratação se desenvolverem diarreia, pelo que devem ser monitorizados atentamente (veja itens 3. Características Farmacológicas e 8. Posologia e modo de usar).

##### **- Função hepática**

Foi notificada hepatotoxicidade em pacientes 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 (Veja item 8. Posologia e modo de usar).

Os pacientes que apresentarem diarreia  $\geq$  Grau 3 e que exijam 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 pacientes com fração de ejeção ventricular esquerda (FEVE) abaixo do limite inferior normal ou com antecedentes de doença cardíaca significativa. Em pacientes com fatores de risco cardíaco conhecidos deve ser realizada monitorização cardíaca, incluindo a avaliação da FEVE, conforme clinicamente indicado.

#### **- Inibidores da bomba de prótons, antagonistas dos receptores H2 e antiácidos**

Os tratamentos que aumentam o pH gastrointestinal podem reduzir a absorção de neratinibe, diminuindo assim a exposição sistêmica. Não é recomendada a administração concomitante com inibidores da bomba de prótons (IBP) (Veja itens 3. Características Farmacológicas e 6. Interações medicamentosas).

No caso de administração de antagonistas do receptor-H2 ou antiácidos, as modalidades de administração devem ser adaptadas (Veja itens 3. Características Farmacológicas, 6. Interações Medicamentosas e 8. Posologia e Modo de usar).

#### **- Gravidez**

O neratinibe pode causar danos fetais quando administrado a mulheres grávidas (Veja subitem Fertilidade, gravidez e amamentação)

#### **- Doenças dos tecidos cutâneos e subcutâneos**

Nerlynx está associado a doenças dos tecidos cutâneos e subcutâneos. Os pacientes com doenças dos tecidos cutâneos e subcutâneos devem ser monitorizados atentamente (veja item 9. Reações Adversas).

#### **- Tratamento concomitante com inibidores da CYP3A4 e P-gp**

O tratamento concomitante com inibidores potentes da CYP3A4 e da P-gp deve ser evitado devido ao risco de exposição aumentada ao neratinibe (Veja itens 6. Interações medicamentosas e 8. Posologia e modo de usar).

O suco de toranja deve ser evitado durante o tratamento com Nerlynx (veja item 6. Interações medicamentosas).

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

O tratamento concomitante com indutores moderados do CYP3A4 e da P-gp não é recomendado, pois pode levar a uma perda de eficácia do neratinibe (Veja itens 6. Interações medicamentosas e 8. Posologia e modo de usar).

#### **- Tratamento concomitante com substratos da P-gp**

Os pacientes que são tratados concomitantemente com agentes terapêuticos com uma janela terapêutica estreita, cuja absorção envolve transportadores da P-gp no trato gastrointestinal, devem ser cuidadosamente monitorizados (Veja itens 6. Interações medicamentosas e 8. Posologia e modo de usar).

#### **- Fertilidade, gravidez e amamentação**

##### **- Mulheres com potencial para engravidar/contracepção em mulheres e homens**

Com base nos estudos em animais, o neratinibe pode provocar danos ao 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.

Não é sabido se o neratinibe pode reduzir a eficácia dos contraceptivos hormonais de ação sistêmica e, por conseguinte, as mulheres que utilizam contraceptivos hormonais de ação sistêmica devem adicionar um método de barreira.

Os homens devem utilizar um método de contracepção 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 embrionária e anomalias morfológicas do feto (veja item 3. Características Farmacológicas). O risco potencial nos humanos é desconhecido. Nerlynx não deve ser utilizado durante a gravidez, a menos que o estado clínico da mulher exija tratamento com neratinibe.

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

#### **- Amamentação**

Não é sabido se o neratinibe é excretado no leite humano. Não pode ser excluído o risco para o lactente alimentado com leite materno. Deve 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 detectadas alterações significativas nos parâmetros de fertilidade em ratos do sexo masculino e feminino com doses até 12 mg/kg/dia (veja item 3. Características Farmacológicas). A dose 12 mg/kg/dia foi a dose máxima avaliada no estudo de fertilidade, e cuja exposição corresponde a 0,5 vezes a exposição com a dose clínica máxima recomendada de 240 mg/dia.

**Categoria de gravidez – D - Este medicamento não deve ser utilizado por mulheres grávidas sem orientação médica. Informe imediatamente seu médico em caso de suspeita de gravidez.**

#### **- Efeitos Sobre a Capacidade de Dirigir e Operar Máquinas**

Os efeitos de Nerlynx sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas são leves a moderados. Foram notificados fadiga, tonturas, desidratação e síncope como reações adversas ao neratinibe. O estado clínico do paciente deve ser levado em consideração quanto a capacidade para realizar tarefas que requeiram habilidades de apreciação, motoras ou cognitivas.

### **6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS**

#### **- Efeitos de outras substâncias sobre o neratinibe**

##### **- Indutores da CYP3A4/Pgp**

Um estudo clínico demonstrou que a utilização concomitante de indutores potentes do CYP3A4/P-gp reduziu significativamente a exposição ao neratinibe. Consequentemente, a utilização concomitante de neratinibe com indutores potentes do CYP3A4/ P-gp 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/P-gp não é recomendada, pois pode também levar a uma perda de eficácia (ex. indutores moderados: bosentana, efavirenz, etravirina, fenobarbital, primidona, dexametasona) (veja itens 3. Características Farmacológicas e 4. Contraindicação).

##### **- Inibidores da CYP3A4/Pgp**

Um estudo clínico e as estimativas baseadas em modelos demonstraram que a utilização concomitante de inibidores potentes ou moderados do CYP3A4/P-gp aumentou significativamente a exposição sistêmica ao neratinibe. Consequentemente, a utilização concomitante de neratinibe com inibidores

potentes e moderados do CYP3A4/P-gp não é recomendada (ex. inibidores potentes: atazanavir, indinavir, nefazodona, nelfinavir, ritonavir, saquinavir, lopinavir, cetozonazol, 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 (Veja itens 3. Características Farmacológicas, 5. Advertências e Precauções e 8. Posologia e Modo de usar).

A toranja e a romã ou suco de toranja/romã também podem aumentar as concentrações plasmáticas de neratinibe e devem ser evitados (Veja itens 5. Advertências e Precauções e 8. Posologia e Modo de usar).

#### **- Inibidores da bomba de prótons, antagonistas dos receptores H2 e antiácidos**

A solubilidade in vitro do neratinibe é dependente do pH. O tratamento concomitante com substâncias que aumentam o pH gástrico pode reduzir a absorção do neratinibe, diminuindo assim a exposição sistêmica. A administração concomitante com inibidores da bomba de prótons (IBP) não é recomendada (por ex. omeprazol ou lansoprazol) (veja itens 3. Características Farmacológicas e 5. Advertências e Precauções).

Nerlynx deve ser administrado pelo menos 2 horas antes ou 10 horas após a tomada dos antagonistas do receptor-H2 (Veja itens 3. Características Farmacológicas, 5. Advertências e Precauções e 8. Posologia e Modo de usar).

A administração de Nerlynx e antiácidos deverá ser feita com um intervalo de pelo menos 3 horas (Veja itens 3. Características Farmacológicas, 5. Advertências e Precauções e 8. Posologia e Modo de usar).

#### **- Efeitos do neratinibe sobre outras substâncias**

##### **- Contraceptivos hormonais**

Desconhece-se atualmente se Nerlynx reduz a eficácia dos contraceptivos hormonais de ação sistêmica. Por conseguinte, as mulheres que utilizam contraceptivos hormonais de ação sistêmica devem utilizar um método de barreira (Veja subitem Fertilidade, gravidez e amamentação).

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

Estudos in vitro demonstraram que neratinibe é um inibidor dos transportadores de efluxo da glicoproteína-P (P-gp). Este aspecto foi confirmado por um estudo clínico que utilizou a digoxina como substrato sonda levando a um aumento de 54% e 32% na C<sub>máx</sub> e AUC, respectivamente. Isto poderá ser clinicamente relevante para pacientes que são tratados concomitantemente com agentes terapêuticos com uma janela terapêutica estreita, cuja absorção envolve transportadores da P-gp no trato gastrointestinal (por ex. digoxina, colchicina, dabigatran, fenitoína, estatinas, ciclosporina, everolimus, sirolimus, tacrolimus). Estes pacientes devem ser cuidadosamente monitorizados (Veja itens 5. Advertência e Precauções e 3. Características Farmacológicas).

##### **- Transportador de efluxo da proteína de resistência do câncer de mama**

O neratinibe pode inibir a proteína de resistência do câncer de 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 neratinibe com substratos BCRP pode levar a um aumento da sua exposição, os pacientes que são tratados com substratos BCRP (por ex., rosuvastatina, sulfassalazina e irinotecano) devem ser cuidadosamente monitorizados (Veja item 3. Características Farmacológicas).

## **7. CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO**

O medicamento deve ser mantido em temperatura ambiente (entre 15°C e 30°C). Mantenha o medicamento em sua embalagem original, protegido da umidade.

Este medicamento tem o prazo de validade de 36 meses a partir da data de fabricação.

**Número de lote e datas de fabricação e validade: vide embalagem.**

**Não use medicamento com o prazo de validade vencido. Guarde-o em sua embalagem original.**



**Características físicas e organolépticas:**

Nerlynx é um comprimido revestido, oval, vermelho, marcado de um dos lados o código W104.

Cada frasco contém um dessecante de gel de sílica (agente de secagem) que deve ser mantido no frasco para ajudar a proteger seus comprimidos. O dessecante de gel de sílica encontra-se em um recipiente separado e não deve ser engolido.

**Antes de usar, observe o aspecto do medicamento.**

**Todo medicamento deve ser mantido fora do alcance das crianças.**

**8. POSOLOGIA E MODO DE USAR**

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

**8.1 Pré medicação para diarreia:**

Administrar profilaxia antidiarreica durante os primeiros 56 dias de tratamento, desde a primeira tomada de dose de Nerlynx, se não estiver fazendo uso do escalonamento de dosagem (Veja itens 5. Advertências e Precauções e item 9. Reações Adversas).

Segue tabela com instruções para administração da loperamida. A titulação da dose, ou seja, o ajuste da dose da loperamida deve ser feita para alcançar 1-2 evacuações diárias.

**Tabela 4: Profilaxia com loperamida**

| <b>Tempo de tratamento com Nerlynx</b>    | <b>Dose da loperamida e Frequência</b>                                                                      |
|-------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Semanas 1-2 (Dias 1-14)                   | 4 mg, 3 vezes ao dia                                                                                        |
| Semanas 3- 8 (Dias 15-56)                 | 4 mg, duas vezes ao dia                                                                                     |
| Semanas 9 até a descontinuação de Nerlynx | 4 mg conforme a necessidade, não exceder 16 mg ao dia; titulação da dose até alcançar 1-2 evacuações ao dia |

Se a diarreia ocorrer mesmo com a profilaxia, tratar com antidiarreicos adicionais, fluidos e eletrólitos conforme indicação clínica. Interrupções ou reduções de dose podem ser requeridas para controlar a diarreia.

**8.2 Recomendação e Escalonamento de Dosagem****Tratamento adjuvante estendido do câncer de mama em estágio inicial**

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

**Câncer de mama avançado ou metastático:**

A dose recomendada de Nerlynx é de 240 mg (seis comprimidos), tomados por via oral, uma vez ao dia, nos dias 1-21 de um ciclo de 21 dias mais capecitabina (750 mg/m<sup>2</sup>, tomados por via oral, duas vezes ao dia) nos dias 1-14 de um ciclo de 21 dias até a progressão da doença ou toxicidades inaceitáveis. Nerlynx deve ser tomado preferencialmente com alimentos.



#### - Escalonamento de Dose:

Deve-se considerar o escalonamento de dose para Nerlynx, em vez de iniciar com a dose diária de 240 mg para pacientes com câncer de mama em estágio inicial e câncer de mama metastático, conforme descrito na tabela 5 abaixo.

**Tabela 5: Escalonamento de Dose e esquema de tratamento**

| Tempo de tratamento com Nerlynx | Dosagem de Nerlynx                                       |
|---------------------------------|----------------------------------------------------------|
| Semana 1 (Dias 1-7)             | 120 mg ao dia (3 comprimidos de 40 mg)                   |
| Semana 2 (Dias 8-14)            | 160 mg ao dia (4 comprimidos de 40 mg)                   |
| Semana 3 e que seguem           | 240 mg ao dia (6 comprimidos de 40 mg, dose recomendada) |

Se a diarreia ocorrer mesmo com a profilaxia, tratar com antidiarreicos adicionais, fluidos e eletrólitos conforme indicação clínica. Interrupções ou reduções de dose podem ser requeridas para controlar a diarreia.

#### Alterações da dose devido a reações adversas

A alteração da dose de Nerlynx é recomendada com base na segurança e tolerabilidade individuais. O controle de algumas reações adversas pode exigir a interrupção e/ou redução da dose conforme apresentado na Tabela 8, na Tabela 9, na Tabela 10 e na Tabela 11.

Nerlynx deve ser descontinuado nos seguintes casos:

- Pacientes 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
- Pacientes que não conseguem tolerar 120 mg ao dia.

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

**Tabela 6: Alterações da dose de Nerlynx devido a reações adversas**

| Nível de Dose            | Dose de Nerlynx |
|--------------------------|-----------------|
| Dose inicial recomendada | 240 mg ao dia   |
| Primeira redução da dose | 200 mg ao dia   |
| Segunda redução da dose  | 160 mg ao dia   |
| Terceira redução da dose | 120 mg ao dia   |

**Tabela 7: Alterações da dose de Nerlynx em combinação com capecitabina devido a reações adversas**

| Nível de dose            | Dose de Nerlynx |
|--------------------------|-----------------|
| Dose inicial recomendada | 240 mg ao dia   |
| Redução da primeira dose | 160 mg ao dia   |
| Redução de segunda dose  | 120 mg ao dia   |

**Tabela 8: Alterações da dose recomendadas devido a reações adversas da combinação de Nerlynx com capecitabina**

| Reação Adversa | Gravidade <sup>†</sup> | Ação/Modificação de Dose |
|----------------|------------------------|--------------------------|
|----------------|------------------------|--------------------------|

|                                                   |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  |
|---------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Diarreia (Veja item 5. Advertências e Precauções) | <ul style="list-style-type: none"> <li>• Diarreia grau 1 [Aumento de &lt;4 evacuações por dia em relação ao estado inicial]</li> <li>• Diarreia grau 2 [Aumento de 4-6 evacuações por dia sobre relação ao estado inicial] durante <math>\leq 5</math> dias</li> <li>• Diarreia grau 3: [Aumento de <math>\geq 7</math> evacuações por dia em relação ao estado inicial; incontinência; internação indicada; limitação do autocuidado e atividades de vida diária] durante <math>\leq 2</math> dias</li> </ul> | <ul style="list-style-type: none"> <li>• Ajustar o tratamento antidiarreico</li> <li>• Continuar Nerlynx e capecitabina em doses completas</li> <li>• Modificações na dieta</li> <li>• A ingestão de fluidos de <math>\sim 2</math> L/dia deve ser mantida para evitar a desidratação</li> <li>• Uma vez que o evento diminua para Grau <math>\leq 1</math> ou estado inicial, comece a loperamida 4 mg com a administração subsequente de Nerlynx</li> </ul>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    |
|                                                   | <ul style="list-style-type: none"> <li>• Diarreia de grau 2 persistente e intolerável: durando <math>&gt; 5</math> dias</li> <li>• Diarreia grau 3 com duração <math>&gt; 2</math> dias</li> <li>• Diarreia grau 4 [Consequências fatais; indicado intervenção urgente]</li> </ul>                                                                                                                                                                                                                             | <ul style="list-style-type: none"> <li>• Ajustar o tratamento antidiarreico</li> <li>• Suspender a administração de Nerlynx e capecitabina até a recuperação para grau <math>\leq 1</math> ou estado inicial</li> <li>• Modificações na dieta</li> <li>• A ingestão de fluidos de <math>\sim 2</math> L/dia deve ser mantida por via intravenosa, se necessário</li> <li>• Se ocorrer a recuperação: <ul style="list-style-type: none"> <li>○ <math>\leq 1</math> semana após o tratamento retido, retomar as mesmas doses de Nerlynx e capecitabina</li> <li>○ Dentro de 1-3 semanas após o tratamento retido, reduzir a dose Nerlynx para 160 mg e mantenha a dose de capecitabina</li> </ul> </li> <li>• Se o evento ocorrer uma segunda vez e a dose Nerlynx ainda não tiver sido</li> </ul> |

|                                                                       |                                                                                                                                                |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    |
|-----------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|                                                                       |                                                                                                                                                | <p>diminuída, reduza a dose Nerlynx para 160 mg (mantenha a dose de capecitabina). Se a dose Nerlynx já foi reduzida, então reduza a dose de capecitabina para 550 mg/m<sup>2</sup>, duas vezes ao dia<sup>a</sup> (mantenha a mesma dose de Nerlynx).</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Se ocorrerem eventos subsequentes, reduza a dose de Nerlynx ou capecitabina para o próximo nível de dose inferior de forma alternativa (ou seja, reduza capecitabina para 375 mg/m<sup>2</sup>, duas vezes por dia<sup>a</sup> se Nerlynx foi previamente reduzido, ou reduza Nerlynx para 120 mg se capecitabina foi previamente reduzida)</li> <li>Uma vez que o evento diminua para Grau ≤1 ou estado inicial, comece a loperamida 4 mg com a administração subsequente de Nerlynx</li> </ul> |
| <p>Hepatotoxicidade<br/>(Veja item 5. Advertências e Precauções))</p> | <ul style="list-style-type: none"> <li>ALT ou AST de Grau 3 (&gt;5-20 x LSN)<br/>OU</li> <li>Bilirrubina de Grau 3 (&gt;3-10 x LSN)</li> </ul> | <ul style="list-style-type: none"> <li>Suspender o uso de Nerlynx até a recuperação para ≤Grau 1</li> <li>Avaliar causas alternativas</li> <li>Retomar uso de Nerlynx na dose mais baixa se a recuperação para ≤Grau 1 ocorrer dentro de 3 semanas. Se ALT ou AST de Grau 3, ou bilirrubina ocorrer novamente, mesmo com a redução de dose, descontinuar permanentemente o uso de Nerlynx</li> </ul>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               |

|                                        |                                                                                                                                                                                                   |                                                                                                                                                                                                                                                                   |
|----------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|                                        | <ul style="list-style-type: none"> <li>ALT ou AST de Grau 4 (<math>&gt;20 \times \text{LSN}</math>)</li> <li>OU</li> <li>Bilirrubina de Grau 4 (<math>&gt;10 \times \text{LSN}</math>)</li> </ul> | <ul style="list-style-type: none"> <li>Descontinuar permanentemente o uso de Nerlynx</li> <li>Avaliar causas alternativas</li> </ul>                                                                                                                              |
| Outros (veja item 9. Reações Adversas) | <ul style="list-style-type: none"> <li>Grau 3</li> </ul>                                                                                                                                          | <ul style="list-style-type: none"> <li>Suspender o uso de Nerlynx até a recuperação para <math>\leq</math> Grau 1 ou estado inicial em 3 semanas da suspensão do tratamento. Então retomar o uso de Nerlynx na no próximo nível de dosagem mais baixa.</li> </ul> |
|                                        | <ul style="list-style-type: none"> <li>Grau 4</li> </ul>                                                                                                                                          | <ul style="list-style-type: none"> <li>Descontinuar o uso de Nerlynx permanentemente</li> </ul>                                                                                                                                                                   |

ALT = alanina aminotransferase; AST = Aspartato aminotransferase; LSN= limite superior normal

† De acordo com a escala CTCAE v4.0

a Uma vez que a capecitabina seja fornecida em comprimidos de 150 mg ou 500 mg, recomenda-se que a(s) redução(ões) da dose de capecitabina seja(m) arredondada(s) para o mais próximo de 500 mg ou múltiplos de 150 mg para a dose duas vezes ao dia. Se a área de superfície corporal do paciente for  $> 2,0$ , o padrão de atendimento para o centro de estudo pode ser utilizado para dosagem de capecitabina  $\text{mg}/\text{m}^2$ .

**Tabela 9: Alterações e gestão da dose de Nerlynx - toxicidades gerais\***

| Gravidade da toxicidade† | Ações                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           |
|--------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 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                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            |

\*Consulte a Tabela 6 abaixo para o tratamento da diarreia e tabela 7 para toxicidade hepatotoxicidade

† De acordo com a escala CTCAE v4.0

#### - Alterações da dose devido a diarreia

O controle 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 6.

**Tabela 10: Alterações da dose devido a diarreia**

| Gravidade da diarreia                                                                                                                                                                                                        | Ações                                                                                                                                                                                                               |
|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <ul style="list-style-type: none"> <li>Diarreia de Grau 1 [aumento <math>&lt; 4</math> evacuações por dia em relação ao estado inicial]</li> <li>Diarreia de Grau 2 [aumento de 4-6 evacuações por dia em relação</li> </ul> | <ul style="list-style-type: none"> <li>Ajustar tratamento antidiarreico</li> <li>Alterações da dieta</li> <li>Deve manter-se a ingestão de cerca 2 litros de líquidos por dia para evitar a desidratação</li> </ul> |

|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               |
|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <p>ao estado inicial] com uma duração &lt; 5 dias</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Diarreia de Grau 3 [aumento de <math>\geq 7</math> evacuações por dia em relação ao estado inicial; incontinência; indicação de hospitalização; limitação das atividades de cuidados pessoais da vida diária] com uma duração <math>\leq 2</math> dias</li> </ul> | <ul style="list-style-type: none"> <li>• Assim que se obtenha a resolução do evento para Grau <math>\leq 1</math> ou estado inicial, considerar retomar a profilaxia antidiarreica, conforme adequado, com cada administração subsequente de Nerlynx (ver item 5. Advertências e Precauções).</li> </ul>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      |
| <ul style="list-style-type: none"> <li>• Qualquer grau com complicações†</li> <li>• Diarreia de Grau 2 que dura 5 dias ou mais‡</li> <li>• Diarreia de Grau 3 que dura entre 2 dias e 3 semanas‡</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 de líquidos por dia para evitar a desidratação</li> <li>• Caso haja um retorno da diarreia para o Grau &lt;1 no prazo de uma semana ou menos, retomar a mesma dose de tratamento com Nerlynx.</li> <li>• Caso haja um retorno da diarreia para o Grau <math>\leq 1</math> por um período superior a uma semana, retomar o tratamento com Nerlynx numa dose reduzida (ver Tabela 2).</li> <li>• Assim que se obtenha a resolução do evento para Grau &lt;1 ou estado inicial, considerar retomar a profilaxia antidiarreica, conforme adequado, com cada administração subsequente de Nerlynx (ver item 5. Advertências e Precauções).</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 de 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 acima 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, comprometimento renal, ou neutropenia de Grau 3 ou 4

‡ Apesar do tratamento com a terapia médica apropriada

### Alterações da dose devido a hepatotoxicidade

As orientações para ajuste da dose de Nerlynx no caso de toxicidade hepática são apresentadas na Tabela 11. (Veja item 5. Advertências e Precauções)

**Tabela 11: Alterações da dose devido a hepatotoxicidade**

| Gravidade da hepatotoxicidade                                                                                                                                               | Ações                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <ul style="list-style-type: none"> <li>• ALT de Grau 3 (<math>&gt;5-20 \times</math> LSN) OU</li> <li>• Bilirrubina de Grau 3 (<math>&gt;3-10 \times</math> LSN)</li> </ul> | <ul style="list-style-type: none"> <li>• Interromper o tratamento com Nerlynx até à recuperação para Grau <math>\leq 1</math></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 (<math>&gt;20 \times</math> LSN)<br/>OU</li> <li>• Bilirrubina de Grau 4 (<math>&gt;10 \times</math> LSN)</li> </ul> | <ul style="list-style-type: none"> <li>• Descontinuar permanentemente o tratamento com Nerlynx</li> <li>• Avaliar causas alternativas</li> </ul> |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|

LSN=Limite 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 (veja item 10. Superdose).**

#### - Toranja e romã

Não é recomendada a administração concomitante de neratinibe com toranja ou romã/suco de toranja ou de romã (Veja itens 4. Contraindicação e 5. Advertências e Precauções.).

#### - Utilização de inibidores da CYP3A4/Pgp

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

- para 40 mg (um comprimido de 40 mg) tomado uma vez ao dia com um inibidor potente da CYP3A4/Pgp;
- para 40 mg (um comprimido) tomado uma vez ao dia com um inibidor moderado da CYP3A4/Pgp.

Se bem tolerado, aumentar para 80 mg durante pelo menos 1 semana, posteriormente para 120mg durante pelo menos 1 semana, e para 160mg como dose máxima diária. O paciente deverá ser cuidadosamente monitorado, especialmente em relação aos efeitos gastrintestinais, incluindo diarreia e hepatotoxicidade.

Após a descontinuação de um inibidor potente ou moderado da CYP3A4/Pgp, reinicie o tratamento com a dose de 240 mg de Nerlynx (vejam itens 5. Advertências e Precauções e 6. Interações medicamentosas).

#### - Antagonistas do receptor-H2 e antiácidos

Se forem utilizados antagonistas do receptor-H2, Nerlynx deve ser tomado pelo menos 2 horas antes ou 10 horas após a toma do antagonista do receptor-H2. A administração de Nerlynx e antiácidos deverá ser feita com um intervalo de pelo menos 3 horas (Veja itens 3. Características Farmacológicas, 5. Advertências e Precauções, 6. Interações Medicamentosas)

#### - Populações especiais:

##### - Pacientes com comprometimento renal

Não é necessário o ajuste da dose em pacientes com comprometimento renal leve a moderado. Nerlynx não foi estudado em pacientes com comprometimento renal grave, incluindo pacientes em diálise. Não se recomenda o tratamento de pacientes com comprometimento renal grave ou em diálise (veja item 3. Características Farmacológicas).

##### - Pacientes com comprometimento hepático

Não é necessário o ajuste da dose em pacientes com comprometimento hepático Classe A ou B de Child Pugh (leve a moderado).

##### - 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 câncer de mama.

##### - Modo de administração

Nerlynx destina-se a uso oral. Os comprimidos devem ser engolidos inteiros, preferencialmente com água, e não devem ser esmagados nem dissolvidos, e devem ser tomados com alimentos, preferencialmente de manhã (veja item 3. Características Farmacológicas).

**Este medicamento não deve ser partido ou mastigado.**

## 9. REAÇÕES ADVERSAS

### **Câncer de mama em estágio inicial**

- 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%).

### **- Tabela de reações adversas**

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

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

Muito comum ( $\geq 1/10$ )

Comuns ( $\geq 1/100$  a  $< 1/10$ )

Incomuns ( $\geq 1/1000$  a  $< 1/100$ )

Raras ( $\geq 1/10\ 000$ ,  $< 1/1000$ )

Muito raras ( $< 1/10\ 000$ )

Desconhecida (não pode ser calculada a partir dos dados disponíveis)

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

**Tabela 12: Reações adversas medicamentosas devido a Nerlynx em monoterapia nos estudos do câncer de mama**

| <b>Classes de sistemas de órgãos</b>                 | <b>Frequência</b> | <b>Reação Adversa medicamentosa</b>                                                         |
|------------------------------------------------------|-------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------|
| Infecções e infestações                              | Comum             | Infecção do trato urinário                                                                  |
| Doenças metabólicas ou nutricionais                  | Muito Comum       | Diminuição do apetite                                                                       |
|                                                      | Comum             | Desidratação                                                                                |
| Doenças do sistema nervoso                           | Comum             | Desmaio                                                                                     |
| Doenças respiratórias, torácica e do mediastino      | Comum             | Hemorragia nasal (Epistaxe)                                                                 |
| Doenças gastrointestinais                            | Muito Comum       | Diarreia, vômitos, náuseas, dor abdominal, dor abdominal superior e estomatite <sup>1</sup> |
|                                                      | Comum             | Distensão abdominal, boca seca e dispepsia                                                  |
| Doenças hepatobiliares                               | Comum             | Aumento da alanina aminotransferase e aumento da aspartato aminotransferase                 |
|                                                      | Incomum           | Aumento da bilirrubina no sangue                                                            |
| Doenças dos tecidos cutâneos e subcutâneos           | Muito Comum       | Erupção cutânea <sup>2</sup>                                                                |
|                                                      | Comum             | Doença ungueal <sup>3</sup> , fissuras cutâneas e pele seca                                 |
| Doenças musculoesquelética e dos tecidos conjuntivos | Muito Comum       | Espasmos musculares                                                                         |

|                                              |             |                                 |
|----------------------------------------------|-------------|---------------------------------|
| Doenças renais e urinárias                   | Comum       | Aumento da creatinina no sangue |
|                                              | Incomum     | Insuficiência renal             |
| Doenças gerais e nos locais de administração | Muito Comum | Fadiga                          |
| Investigações                                | Comum       | Perda de Peso                   |

<sup>1</sup>Inclui estomatite, estomatite aftosa, ulceração oral, 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 doenças ungueais, paroníquia, onicoclase e descoloração das unhas.

#### - Descrição de reações adversas selecionadas

##### - Diarreia

Dos 1660 pacientes 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 pacientes tratados com Nerlynx. 0,2% dos pacientes tiveram diarreia classificada como Grau 4. A diarreia levou à hospitalização de 1,9% dos pacientes tratados com Nerlynx.

A diarreia ocorreu geralmente no primeiro mês, com 83,6% dos pacientes relatando a 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 caso 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 pacientes tratados com Nerlynx, sem profilaxia com loperamida, descontinuaram o tratamento devido à diarreia. As reduções da dose ocorreram em 24,7 % dos pacientes tratados com Nerlynx.

##### - Erupção cutânea

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

##### - Doenças ungueais

No grupo de tratamento com Nerlynx em monoterapia, 7,8% dos pacientes sofreram problemas nas unhas. A incidência de Grau 1 e de Grau 2 foi de 6,2% e 1,4%, respectivamente. 0,2% dos pacientes 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 pacientes 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 (2,1% vs. 1,1 %) no sangue. 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 pacientes tratados com Nerlynx e com placebo, respectivamente.

Foi notificado um aumento da ALT de Grau 3 em 1,1% vs. 0,2% e um aumento de Grau 4 da ALT em 0,2% vs. 0,0% nos pacientes 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 pacientes 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 pacientes 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 respectivas porcentagens foram de 44,8 %, em comparação com 25,2 %, respectivamente.

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 Eventos Adversos Emergentes do Tratamento (AAET) na Classe de Sistemas de Órgãos (CSO) «Doenças dos tecidos cutâneos e subcutâneos» em pacientes asiáticos tratados com Nerlynx foi superior à frequência nos pacientes caucasianos (56,4% vs. 34,5%), mas comparável nos pacientes que receberam o placebo (24,9% vs. 22,8%).

Os dados de segurança agrupados de 1710 pacientes tratados com Nerlynx em monoterapia mostraram uma maior incidência de toxicidades dermatológicas em doentes asiáticos (57,1%) versus pacientes caucasianos (34,6%).

Na análise dos dados de segurança agrupados, a maioria dos AAET na CSO «Doenças dos tecidos cutâneos e subcutâneos» em asiáticos foi de Grau 1 (43,3%) e de Grau 2 (12,3%); em caucasianos, a incidência de eventos de Grau 1 e de Grau 2 foi de 25,6% e 7,8%, respectivamente. A frequência de eventos de Grau 3 foi semelhante entre asiáticos e caucasianos (1,6% vs. 1,0%). Não se observou qualquer diferença na frequência dos Eventos Adversos graves na CSO «Doenças dos tecidos cutâneos e subcutâneos» entre subgrupos asiáticos e caucasianos. Os AAET mais frequentes na CSO «Doenças dos tecidos cutâneos e subcutâneos» que ocorreram com maior frequência em pacientes asiáticos do que em pacientes caucasianos foram erupção cutânea (29,4% vs. 13,5%), síndrome eritrodismestesia palmo-plantar (9,9% vs. 1,0%) e dermatite acneiforme (6,0% vs. 1,0%).

#### **- Manejo da diarreia:**

##### **CONTROL**

CONTROL (NCT02400476) foi um estudo clínico multicêntrico, aberto, multi-cohort (loperamida, budesonida mais loperamida, colestipol mais loperamida, colestipol mais loperamida quando necessário, e escalonamento de dosagem) para avaliar os pacientes com câncer de mama inicial HER2 positivo com neratinibe 240 mg administrado diariamente durante 1 ano recebendo profilaxia com loperamida ou sem um antidiarreico adicional. Todas as estratégias profiláticas avaliadas reduziram a incidência de diarreia de grau ≥ 3 (desfecho primário), quando comparado ao Estudo PUMA-NER-3004 (ExteNET), no qual nenhuma profilaxia antidiarreica foi exigida, e a diarreia de grau ≥ 3 ocorreu em 39,9% dos pacientes e a descontinuação precoce da terapia em 16,8% dos pacientes. Todos os pacientes na cohort de profilaxia receberam uma dose inicial de 4 mg, seguidos por uma dose diária de 4 mg três vezes ao dia, durante os Dias 1-14, seguidos por 4 mg duas vezes ao dia durante os Dias 15-56, seguidos por loperamida quando necessário durante 1 ano de tratamento com neratinibe (Veja item 8. Posologia e modo de usar). Todos os pacientes na cohort em escalonamento de dose receberam 120 mg de Nerlynx na Semana 1, seguidos de 160 mg na Semana 2, e 240 mg da Semana 3 e nas semanas depois (veja item 8. Posologia e Modo de usar).

A tabela 13 resume as reações adversas de diarreia com Nerlynx e Profilaxia antidiarreica ou Escalonamento de Dose

**Tabela 13:** Diarreia em Pacientes tratados com Nerlynx e Profilaxia antidiarreica ou Escalonamento de Dose

|                                        | <b>Profilaxia com Loperamida<br/>N= 109</b> | <b>Escalonamento de Dose com Nerlynx<br/>N= 60</b> |
|----------------------------------------|---------------------------------------------|----------------------------------------------------|
| <b>Duração do tratamento, meses</b>    |                                             |                                                    |
| Média                                  | 11,8                                        | 12,0                                               |
| Alcance                                | 0,1; 12,8                                   | 0,2; 12,4                                          |
| <b>Intensidade de Dose, mg por dia</b> |                                             |                                                    |
| Média                                  | 234                                         | 230                                                |
| Alcance                                | 46; 240                                     | 32; 236                                            |
| <b>Incidência de diarreia, %</b>       |                                             |                                                    |
| Qualquer Grau                          | 78                                          | 98                                                 |
| Grau 2                                 | 25                                          | 45                                                 |
| Grau 3                                 | 32                                          | 13                                                 |
| <b>Ação tomada</b>                     |                                             |                                                    |
| Descontinuação devido a diarreia, %    | 18                                          | 3,3                                                |

O escalonamento de dose de neratinibe demonstrou tolerabilidade geral melhorada através das incidências mais baixas de diarreia de grau 3 e de descontinuação de tratamento devido à diarreia (3,3%) em comparação a coortes anteriores tratadas com neratinibe.

#### **Câncer de mama avançado ou metastático**

##### **NALA**

Os dados descritos abaixo refletem os dados de segurança do Nerlynx mais capecitabina do estudo clínico NALA, um estudo randomizado, multicêntrico, multinacional, aberto e ativo controlado em pacientes com câncer de mama HER2+, com ou sem metástases cerebrais, que receberam dois ou mais tratamentos baseados em anti-HER2 no cenário metastático.

Os pacientes foram tratados com Nerlynx 240 mg oralmente uma vez ao dia, nos dias 1-21 de um ciclo de 21 dias em combinação com capecitabina (750 mg/m<sup>2</sup> dado oralmente duas vezes ao dia) nos dias 1-14 de um ciclo de 21 dias, ou lapatinibe 1250 mg oralmente uma vez ao dia, nos dias 1-21 de um ciclo de 21 dias em combinação com capecitabina (1000 mg/m<sup>2</sup> dado oralmente duas vezes ao dia) nos dias 1-14 de um ciclo de 21 dias até a progressão da doença. A duração mediana do tratamento foi de 5,7 meses no braço Nerlynx mais capecitabina e 4,4 meses no braço lapatinibe + capecitabina.

A redução da dose Nerlynx devido a uma reação adversa de qualquer grau ocorreu em 10% dos pacientes que receberam Nerlynx mais capecitabina. A continuação permanente devido a qualquer reação adversa foi relatada em 14% dos pacientes tratados com Nerlynx mais capecitabina. As reações adversas mais comuns que levaram à descontinuação foram vômitos (3,6%), diarreia (2,6%), náusea (2,6%) e síndrome da eritrodisestesia palmo-plantar (2,3%) de em pacientes em tratamento com Nerlynx mais capecitabina.

As reações adversas mais comuns de qualquer grau ( $\geq 5\%$ ) no braço Nerlynx mais capecitabina foram diarreia, náusea, vômito, diminuição do apetite, constipação, fadiga/astenia, diminuição do peso, tontura, dor nas costas, artralgia, infecção do trato urinário, infecção do trato respiratório superior, distensão abdominal, comprometimento renal, e espasmos musculares. As reações adversas de grau 3 ou 4 mais frequentemente relatadas foram diarreia, náusea, vômito, fadiga e diminuição do apetite.

As reações adversas graves  $\geq 2\%$  no braço Nerlynx mais capecitabina incluíram diarreia (7%), vômitos (3%), náusea (2,3%) e lesão renal aguda (2,3%).

A Tabela 14 resume as reações adversas no NALA.

**Tabela 14: Reações adversas relatadas em  $\geq 2\%$  dos pacientes tratados com Nerlynx em combinação com capecitabina no NALA**

| Classe sistema de órgãos (termo preferencial)                  | Nerlynx + capecitabina<br>n=303 |            |            | Lapatinibe + capecitabina<br>n=311 |            |            |
|----------------------------------------------------------------|---------------------------------|------------|------------|------------------------------------|------------|------------|
|                                                                | Todos os graus (%)              | Grau 3 (%) | Grau 4 (%) | Todas as notas (%)                 | Grau 3 (%) | Grau 4 (%) |
| <b>Distúrbios gastrointestinais</b>                            |                                 |            |            |                                    |            |            |
| Diarreia                                                       | 83                              | 25         | 0          | 66                                 | 13         | 0          |
| Náusea                                                         | 53                              | 4,3        | 0          | 42                                 | 2,9        | 0          |
| Vômito                                                         | 46                              | 4          | 0          | 31                                 | 1,9        | 0          |
| Constipação                                                    | 31                              | 1          | 0          | 13                                 | 0          | 0          |
| Distensão abdominal                                            | 8                               | 0,3        | 0          | 3,2                                | 0,6        | 0          |
| <b>Distúrbios Gerais e Condições do Local de Administração</b> |                                 |            |            |                                    |            |            |
| Fadiga/astenia                                                 | 45                              | 6          | 0          | 40                                 | 4,5        | 0          |
| Mal-estar                                                      | 4,3                             | 0          | 0          | 2,3                                | 0,3        | 0          |
| Influenza como doença                                          | 4                               | 0          | 0          | 1,3                                | 0          | 0          |
| <b>Infecções e Infestações</b>                                 |                                 |            |            |                                    |            |            |
| Infecção do trato urinário                                     | 9                               | 0,7        | 0          | 4,2                                | 0,6        | 0          |
| Infecção do trato respiratório superior                        | 8                               | 0,3        | 0          | 4,5                                | 0,3        | 0          |
| <b>Investigações</b>                                           |                                 |            |            |                                    |            |            |
| Redução de Peso                                                | 20                              | 0,3        | 0          | 13                                 | 0,6        | 0          |
| <b>Metabolismo e Distúrbios nutricionais</b>                   |                                 |            |            |                                    |            |            |
| Diminuição do apetite                                          | 35                              | 2,6        | 0          | 22                                 | 2,3        | 0          |
| <b>Distúrbios musculoesqueléticos e de tecido conjuntivo</b>   |                                 |            |            |                                    |            |            |
| Dor nas costas                                                 | 10                              | 0,3        | 0          | 8                                  | 0,3        | 0          |
| Artralgia                                                      | 10                              | 0          | 0          | 6                                  | 1          | 0          |
| Espasmos musculares                                            | 5                               | 0          | 0          | 1,9                                | 0          | 0          |
| <b>Transtorno do Sistema Nervoso</b>                           |                                 |            |            |                                    |            |            |
| Tontura                                                        | 14                              | 0,3        | 0          | 10                                 | 0,6        | 0          |
| <b>Distúrbios renais e urinários</b>                           |                                 |            |            |                                    |            |            |
| Comprometimento renal*                                         | 7                               | 2          | 0,3        | 1                                  | 0          | 0,3        |
| Disúria                                                        | 4,6                             | 0          | 0          | 1,9                                | 0          | 0          |

\* O comprometimento renal inclui lesão renal aguda, aumento da creatinina sanguínea, insuficiência renal e comprometimento renal

**Atenção:** este produto é um medicamento novo e, embora as pesquisas tenham indicado eficácia e segurança aceitáveis, mesmo que indicado e utilizado corretamente, podem ocorrer eventos imprevisíveis ou desconhecidos. Nesse caso, notifique os eventos adversos pelo Sistema VigiMed, disponível no Portal da Anvisa.

## 10. SUPERDOSE

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

Nos ensaios clínicos, as reações adversas mais frequentes associadas à superdose 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.

**Em caso de intoxicação ligue para 0800 722 6001, se você precisar de mais orientações.**

#### **DIZERES LEGAIS**

Registro: 1.3900.0004

Produzido por:

**Excella GmbH & Co. KG**

Feucht, Alemanha

Importado e registrado por:

**Pint Pharma Produtos Médico-Hospitalares e Farmacêuticos Ltda**

Rua Nelson Pontes, 125, Bloco 03,

Jardim Margarida, CEP 06739-024,

Vargem Grande Paulista – SP

CNPJ nº 21.896.000/0001-91

**SAC 0800 306 0686**

sac.brasil@pint-pharma.com

**Venda Sob Prescrição**



**NRL\_BR04\_EMA\_Fev\_2022\_FDA\_mar\_2022**

## Histórico de Alteração da Bula

| Dados da submissão eletrônica |                  |                                                       | Dados da petição/notificação que altera bula |                  |                                                                                       |                   | Dados das alterações de bulas                                  |                  |                                                                                                     |
|-------------------------------|------------------|-------------------------------------------------------|----------------------------------------------|------------------|---------------------------------------------------------------------------------------|-------------------|----------------------------------------------------------------|------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Data do expediente            | Nº do expediente | Assunto                                               | Data do expediente                           | Nº do expediente | Assunto                                                                               | Data de aprovação | Itens de Bula                                                  | Versões (VP/VPS) | Apresentações Relacionadas                                                                          |
| 08/02/2022                    | 0485581/22-1     | Inclusão Inicial de Texto de Bula – RDC 60/12         | 18/10/2019                                   | 2523661/19-2     | 10464 – MEDICAMENTO NOVO - Registro Eletrônico de Medicamento Novo                    | 13/12/2021        | Submissão inicial dos textos de bula                           | VP/VPS           | Comprimidos revestidos nas concentrações de 40 mg<br>Embalagens contendo 180 comprimidos revestidos |
| 14/09/2022                    | 4692060/22-1     | Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12 | 21/12/2021                                   | 8426355/21-5     | 11011 - RDC 73/2016 - NOVO - Inclusão de local de embalagem secundária do medicamento | 21/12/2021        | Dizeres legais                                                 | VP/VPS           | Comprimidos revestidos nas concentrações de 40 mg<br>Embalagens contendo 180 comprimidos revestidos |
|                               |                  |                                                       |                                              |                  |                                                                                       |                   | 8-Quais os males que este medicamento pode causar?             | VP               |                                                                                                     |
|                               |                  |                                                       |                                              |                  |                                                                                       |                   | 9-Reações adversas                                             | VPS              |                                                                                                     |
| 30/06/2023                    | 0670800/23-6     | Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12 | N.A.                                         | N.A.             | N.A.                                                                                  | N.A.              | 3-Características farmacológicas<br>8-Posologia e modo de usar | VPS              | Comprimidos revestidos nas concentrações de 40 mg<br>Embalagens contendo 180 comprimidos revestidos |
|                               |                  |                                                       | 30/06/2022                                   | 4362361/22-1     | 11121 - RDC 73/2016 - NOVO                                                            | 13/05/2024        | Dizeres legais                                                 | VP/VPS           | Comprimidos revestidos nas                                                                          |

|  |  |  |  |  |                                          |  |                                                        |     |                                                                          |
|--|--|--|--|--|------------------------------------------|--|--------------------------------------------------------|-----|--------------------------------------------------------------------------|
|  |  |  |  |  | - Inclusão de nova indicação terapêutica |  | 1-Indicação                                            | VPS | concentrações de 40 mg<br>Embalagens contendo 180 comprimidos revestidos |
|  |  |  |  |  |                                          |  | 2-Resultados de eficácia                               | VPS |                                                                          |
|  |  |  |  |  |                                          |  | 3-Posologia e modo de usar                             | VPS |                                                                          |
|  |  |  |  |  |                                          |  | 1- Para que este medicamento é indicado?               | VP  |                                                                          |
|  |  |  |  |  |                                          |  | 2- Como devo usar este medicamento?                    | VP  |                                                                          |
|  |  |  |  |  |                                          |  | 8- Quais os males que este medicamento pode me causar? | VP  |                                                                          |