

MONOGRAPHIE DE PRODUIT  
INCLUANT LES RENSEIGNEMENTS SUR LE MÉDICAMENT POUR LE PATIENT

Pr **NERLYNX<sup>MD</sup>**

Comprimés de nératinib

40 mg de nératinib (sous la forme de maléate de nératinib) à administration orale

Inhibiteur de protéines kinases (L01XE45)

Thérapeutique Knight inc.  
3400, boul. de Maisonneuve Ouest, bureau 1055  
Montréal (Québec)  
Canada H3Z 3B8

Date d'approbation initiale :  
15 juillet 2019

Date de révision :  
16 juillet 2021

Numéro de contrôle de la présentation : 249980

NERLYNX<sup>MD</sup> est une marque déposée de Puma Biotechnology, inc., utilisée sous licence par  
Thérapeutique Knight inc.

## RÉCENTES MODIFICATIONS IMPORTANTES DE L'ÉTIQUETTE

1 Indications	06/2021
1 Indications, 1.2 Personnes âgées	06/2021
4 Posologie et administration, 4.1 Considérations posologiques	07/2021
4 Posologie et administration, 4.2 Dose recommandée et modification posologique	07/2021
7 Mises en garde et précautions	07/2021
7 Mises en garde et précautions, 7.1.4 Personnes âgées	06/2021

## TABLE DES MATIÈRES

<b>PARTIE I : RENSEIGNEMENTS POUR LE PROFESSIONNEL DE LA SANTÉ</b> .....	<b>4</b>
<b>1 INDICATIONS</b> .....	<b>4</b>
1.1 Enfants .....	4
1.2 Personnes âgées.....	4
<b>2 CONTRE-INDICATIONS</b> .....	<b>4</b>
<b>4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION</b> .....	<b>5</b>
4.1 Considérations posologiques.....	5
4.2 Dose recommandée et modification posologique .....	6
4.4 Administration.....	12
4.5 Dose oubliée.....	12
<b>5 SURDOSAGE</b> .....	<b>12</b>
<b>6 FORMES POSOLOGIQUES, CONCENTRATIONS, COMPOSITION ET EMBALLAGE</b> .....	<b>12</b>
<b>7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS</b> .....	<b>13</b>
7.1 Populations particulières.....	16
7.1.1 Femmes enceintes .....	16
7.1.2 Allaitement .....	16
7.1.3 Enfants .....	17
7.1.4 Personnes âgées .....	17
<b>8 EFFETS INDÉSIRABLES</b> .....	<b>17</b>
8.1 Aperçu des effets indésirables.....	17
8.2 Effets indésirables observés dans les essais cliniques .....	19
8.3 Effets indésirables peu courants observés au cours des essais cliniques.....	23
8.4 Résultats de laboratoire anormaux: hématologique, chimie clinique et autres données quantitatives.....	24
<b>9 INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES</b> .....	<b>25</b>
9.2 Aperçu des interactions médicamenteuses .....	25
9.4 Interactions médicament-médicament.....	25
9.5 Interactions médicament-aliment.....	28
9.6 Interactions médicament-plante médicinale.....	28

<b>10</b>	<b>PHARMACOLOGIE CLINIQUE .....</b>	<b>29</b>
	10.1 Mode d'action .....	29
	10.2 Pharmacodynamie .....	29
	10.3 Pharmacocinétique.....	29
<b>11</b>	<b>ENTREPOSAGE, STABILITÉ ET TRAITEMENT .....</b>	<b>32</b>
<b>12</b>	<b>INSTRUCTIONS PARTICULIÈRES DE MANIPULATION .....</b>	<b>32</b>
	<b>PARTIE II : INFORMATION SCIENTIFIQUE.....</b>	<b>33</b>
<b>13</b>	<b>INFORMATION PHARMACEUTIQUE.....</b>	<b>33</b>
<b>14</b>	<b>ESSAIS CLINIQUES.....</b>	<b>34</b>
	14.1 Essais cliniques par indication.....	34
<b>15</b>	<b>Microbiologie .....</b>	<b>45</b>
<b>16</b>	<b>TOXICOLOGIE NON CLINIQUE.....</b>	<b>45</b>
	<b>RENSEIGNEMENTS SUR LE MÉDICAMENT POUR LE PATIENT .....</b>	<b>47</b>

## **PARTIE I : RENSEIGNEMENTS POUR LE PROFESSIONNEL DE LA SANTÉ**

### **1 INDICATIONS**

NERLYNX (neratinib) est indiqué :

- Pour le traitement adjuvant prolongé des femmes atteintes d'un cancer du sein au stade précoce à récepteurs hormonaux positifs et avec surexpression/amplification de HER2 dans l'année suivant la fin d'un traitement adjuvant à base de trastuzumab.
- En association avec la capécitabine pour le traitement des patients atteints d'un cancer du sein métastatique et avec surexpression/amplification de HER2, ayant déjà reçu au moins deux schémas thérapeutiques anti-HER2 dans le cadre du traitement d'un cancer métastatique.

#### **1.1 Enfants**

**Enfants (< 18 ans) :** Santé Canada ne dispose d'aucune donnée; par conséquent, l'indication d'utilisation dans la population pédiatrique n'a pas été autorisée par Santé Canada.

#### **1.2 Personnes âgées**

**Personnes âgées (≥ 65 ans) :** Lors de l'étude de phase 3 menée chez des patients recevant un traitement adjuvant prolongé (ExteNET), parmi les 1 408 patients ayant reçu NERLYNX, 24,9 % étaient âgés de 60 ans ou plus. Le traitement s'est avéré moins efficace chez les patients de 60 ans ou plus que chez les patients de moins de 60 ans. Certaines différences ont aussi été observées sur le plan de l'innocuité clinique entre les sujets âgés et les sujets plus jeunes (voir 7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, 7.1.4 Personnes âgées).

Lors de l'étude de phase 3 menée chez des patients atteints d'un cancer du sein métastatique (NALA), parmi les 303 patients ayant reçu NERLYNX en association avec la capécitabine, 20,5 % étaient âgés de 65 ans ou plus. Aucune différence relative à l'efficacité n'a été observée en général entre les patients de 65 ans ou plus et ceux de moins de 65 ans. Certaines différences ont été observées sur le plan de l'innocuité clinique entre les sujets âgés et les sujets plus jeunes (voir 7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, 7.1.4 Personnes âgées).

### **2 CONTRE-INDICATIONS**

NERLYNX est contre-indiqué chez les patients qui présentent une hypersensibilité à ce médicament, à un ingrédient de la formulation, y compris à un ingrédient non médicinal, ou à un composant du contenant. Pour obtenir la liste complète des ingrédients, veuillez consulter la section 6 FORMES POSOLOGIQUES, CONCENTRATIONS, COMPOSITION ET EMBALLAGE.

## 4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION

### 4.1 Considérations posologiques

Le traitement par NERLYNX peut causer une diarrhée grave (voir 7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS).

Une augmentation de la dose de NERLYNX ou une prophylaxie antidiarrhéique par le lopéramide est recommandée pour réduire l'incidence et la gravité de la diarrhée (voir 8 EFFETS INDÉSIRABLES et 7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS). Il peut être nécessaire d'interrompre l'administration ou de réduire la dose de NERLYNX pour prendre en charge la diarrhée (voir 4.2 Dose recommandée et modification posologique).

#### Prise en charge prophylactique de la diarrhée

##### **PROPHYLAXIE PAR L'AUGMENTATION DE LA DOSE**

Initier NERLYNX à 120 mg par jour et augmenter la dose selon l'horaire de traitement décrit dans le tableau 1.

**Tableau 1. Augmentation de la dose de NERLYNX et horaire de traitement**

<b>Durée sur NERLYNX</b>	<b>Dose de NERLYNX</b>
Semaine 1 (jours 1 à 7)	120 mg par jour (trois comprimés de 40 mg)
Semaine 2 (jours 8 à 14)	160 mg par jour (quatre comprimés de 40 mg)
À partir de la semaine 3	240 mg par jour (six comprimés de 40 mg, dose recommandée)

En cas de diarrhée avec l'augmentation de la dose, le lopéramide 4 mg doit être initié au plus tard dès le premier épisode de diarrhée, et poursuivi par le lopéramide 2 mg après chaque selle molle subséquente, jusqu'à 16 mg par jour, et jusqu'à ce qu'il n'y ait plus de diarrhée pendant 12 heures. Ensuite, titrer le lopéramide pour garder la diarrhée contrôlée (1-2 selles par jour).

##### **PROPHYLAXIE ANTIDIARRHÉIQUE PAR LE LOPÉRAMIDE**

Administer du lopéramide pendant les 56 premiers jours de traitement, en commençant par la première dose de NERLYNX.

Pour les deux indications, donner aux patients l'instruction de prendre du lopéramide selon les directives données dans le Tableau 2, en modifiant la dose pour aller à la selle 1 ou 2 fois par jour. Des agents antidiarrhéiques supplémentaires peuvent être nécessaires pour prendre en charge la diarrhée chez les patients présentant une diarrhée réfractaire au lopéramide (voir les Tableaux 6 et 7 ci-dessous).

**Tableau 2. Prophylaxie par le lopéramide**

Durée du traitement par NERLYNX	Dose	Fréquence*
Semaines 1 à 2 (jours 1 à 14)	4 mg	Trois fois par jour
Semaines 3 à 8 (jours 15 à 56)	4 mg	Deux fois par jour
À partir de la semaine 9	4 mg	Au besoin (ne pas dépasser 16 mg par jour)

\* Modifier la dose pour que le patient aille à la selle 1 ou 2 fois par jour (ne pas dépasser 16 mg par jour).

## 4.2 Dose recommandée et modification posologique

### Dose recommandée

**Traitement adjuvant prolongé du cancer du sein au stade précoce :** La dose recommandée de NERLYNX est de 240 mg (six comprimés de 40 mg) administrés par voie orale une fois par jour, avec de la nourriture, en continu pendant un an, à environ la même heure chaque jour.

NERLYNX doit être utilisé en association avec une endocrinothérapie chez les patients atteints d'un cancer du sein au stade précoce à récepteurs hormonaux positifs et avec surexpression/amplification de HER2 dans l'année suivant la fin d'un traitement adjuvant à base de trastuzumab.

**Traitement du cancer du sein métastatique :** La dose recommandée de NERLYNX est de 240 mg (six comprimés de 40 mg) administrés par voie orale une fois par jour, avec de la nourriture, à environ la même heure aux jours 1 à 21 d'un cycle de 21 jours en association avec la capécitabine administrée aux jours 1 à 14 d'un cycle de 21 jours jusqu'à la progression de la maladie ou l'apparition d'une toxicité inacceptable.

La dose totale de capécitabine recommandée est de 1 500 mg/m<sup>2</sup> par jour, divisée également en 2 doses de 750 mg/m<sup>2</sup> chacune, à partir du jour 1 du premier cycle. La capécitabine doit être administrée avec de la nourriture ou dans les 30 minutes après un repas.

### Modifications posologiques en cas d'effets indésirables

Il est recommandé de modifier la dose de NERLYNX en fonction de l'innocuité et de la tolérabilité chez chaque patient. La prise en charge de certains effets indésirables peut nécessiter une interruption de l'administration et/ou une réduction de la dose de NERLYNX, selon les modalités présentées dans les Tableaux 3 à 8 ci-dessous. Arrêter le traitement par NERLYNX chez les patients qui ne se rétablissent pas d'un effet toxique lié au traitement jusqu'à ce que l'effet revienne à un grade 0-1, en cas d'effet toxique entraînant un retard du traitement de plus de 3 semaines, ou chez les patients qui ne peuvent pas tolérer 120 mg de NERLYNX par jour. D'autres situations cliniques peuvent entraîner des modifications de la dose selon ce qui est indiqué sur le plan clinique (p. ex., effets toxiques intolérables, effets indésirables de grade 2 persistants).

Lorsque NERLYNX est utilisé en association avec la capécitabine, consulter la monographie de produit de cette dernière pour connaître les modifications posologiques recommandées.

**Tableau 3. Modifications posologiques de NERLYNX en monothérapie en cas d'effets indésirables**

Niveau de dose	Dose de NERLYNX
Dose d'attaque recommandée	240 mg par jour
Première réduction de la dose	200 mg par jour
Deuxième réduction de la dose	160 mg par jour
Troisième réduction de la dose	120 mg par jour

**Tableau 4. Modifications posologiques de NERLYNX en association avec la capécitabine en cas d'effets indésirables**

Niveau de dose	Dose de NERLYNX
Dose de départ recommandée	240 mg par jour
Première réduction de la dose	160 mg par jour
Deuxième réduction de la dose	120 mg par jour

**Tableau 5. Modifications posologiques de NERLYNX et prise en charge des effets toxiques en général\***

Sévérité de l'effet toxique <sup>†</sup>	Mesures à prendre
Grade 3	Suspendre le traitement par NERLYNX jusqu'au rétablissement à un grade $\leq 1$ ou à l'état initial dans les 3 semaines suivant l'arrêt du traitement. Reprendre ensuite le traitement par NERLYNX au niveau de dose immédiatement inférieur.
Grade 4	Arrêter définitivement le traitement par NERLYNX.

\* Consulter le Tableau 6, le Tableau 7 et le Tableau 8 ci-dessous pour la prise en charge de la diarrhée et de l'hépatotoxicité

<sup>†</sup> D'après les critères de terminologie communs pour les effets indésirables CTCAE (*Common Terminology Criteria for Adverse Events*), version 4.0

#### Modifications posologiques en cas de diarrhée

La prise en charge de la diarrhée nécessite l'utilisation appropriée d'un médicament antidiarrhéique, des modifications alimentaires, le remplacement des liquides et des électrolytes ainsi que des modifications posologiques appropriées de la dose de NERLYNX. Les lignes directrices pour modifier les doses de NERLYNX chez les patients présentant de la diarrhée sont présentées dans le Tableau 6 et le Tableau 7.

**Tableau 6. Modifications posologiques de NERLYNX en monothérapie en cas de diarrhée**

Sévérité de la diarrhée*	Mesures à prendre
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Diarrhée de grade 1 [augmentation de moins de 4 selles par jour par rapport à la fréquence initiale]</li> <li>• Diarrhée de grade 2 [augmentation de 4-6 selles par jour par rapport à la fréquence initiale] pendant moins que 5 jours</li> <li>• Diarrhée de grade 3 [augmentation d'au moins 7 selles par jour par rapport à la fréquence initiale; incontinence; hospitalisation indiquée; limitation des activités élémentaires de la vie quotidienne] pendant 2 jours tout au plus</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Modifier le traitement antidiarrhéique.</li> <li>• Modifier l'alimentation.</li> <li>• Maintenir un apport liquidien d'environ 2 L pour éviter la déshydratation.</li> <li>• Instaurer une dose de 4 mg de lopéramide avec chaque dose subséquente de NERLYNX après le retour à une diarrhée de grade 1 ou moins ou à l'état initial.</li> </ul>
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Tout grade avec des caractéristiques compliquées†</li> <li>• Diarrhée de grade 2 durant 5 jours ou plus‡</li> <li>• Diarrhée de grade 3 durant plus de 2 jours‡</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Interrompre le traitement par NERLYNX.</li> <li>• Modifier l'alimentation.</li> <li>• Maintenir un apport liquidien d'environ 2 L pour éviter la déshydratation.</li> <li>• Reprendre le traitement par NERLYNX à la même dose si la diarrhée s'atténue jusqu'à un grade de 0 ou 1 en une semaine ou moins.</li> <li>• Reprendre le traitement par NERLYNX à une dose réduite si la diarrhée s'atténue jusqu'à un grade de 0 ou 1 en plus d'une semaine (voir le Tableau 3).</li> <li>• Instaurer une dose de 4 mg de lopéramide avec chaque dose subséquente de NERLYNX après le retour à une diarrhée de grade 1 ou moins ou à l'état initial.</li> </ul>
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Diarrhée de grade 4 [conséquences menaçant le pronostic vital; intervention urgente indiquée]</li> <li>• Récurrence de la diarrhée de grade 2 ou plus à la dose de 120 mg par jour</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Arrêter définitivement le traitement par NERLYNX.</li> </ul>

\* D'après les CTCAE, v4.0

† Les caractéristiques compliquées comprennent une déshydratation, de la fièvre, une hypotension, une insuffisance rénale, ou une neutropénie de grade 3 ou 4

‡ Malgré un traitement médical optimal



**Tableau 7. Modifications posologiques de NERLYNX en association avec la capécitabine en cas de diarrhée**

Sévérité de la diarrhée*	Mesures à prendre
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Diarrhée de grade 1 [augmentation de moins de 4 selles par jour par rapport à la fréquence initiale]</li> <li>• Diarrhée de grade 2 [augmentation de 4-6 selles par jour par rapport à la fréquence initiale] pendant 5 jours tout au plus</li> <li>• Diarrhée de grade 3 [augmentation d'au moins 7 selles par jour par rapport à la fréquence initiale; incontinence; hospitalisation indiquée; limitation des activités élémentaires de la vie quotidienne] pendant 2 jours tout au plus</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Modifier le traitement antidiarrhéique.</li> <li>• Poursuivre le traitement par NERLYNX en association avec la capécitabine aux doses optimales.</li> <li>• Maintenir un apport liquidien d'environ 2 L/jour pour éviter la déshydratation.</li> <li>• Instaurer une dose de 4 mg de lopéramide avec chaque dose subséquente de NERLYNX après le retour à une diarrhée de grade 1 ou moins ou à l'état initial.</li> </ul>
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Diarrhée de grade 2 persistante et intolérable pendant plus de 5 jours</li> <li>• Diarrhée de grade 3 pendant plus de 2 jours</li> <li>• Diarrhée de grade 4 [conséquences menaçant le pronostic vital; intervention urgente indiquée]</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Modifier le traitement antidiarrhéique.</li> <li>• Interrompre le traitement par NERLYNX en association avec la capécitabine jusqu'au retour à une diarrhée de grade 1 ou moins ou à l'état initial.</li> <li>• Modifier l'alimentation.</li> <li>• Maintenir un apport liquidien par voie i.v. d'environ 2 L/jour, au besoin.</li> <li>• Faire ce qui suit en cas de rétablissement : <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ 1 semaine tout au plus après l'interruption du traitement : reprendre l'administration des mêmes doses de NERLYNX et de capécitabine;</li> <li>▪ 1 à 3 semaines suivant l'interruption du traitement : réduire la dose de NERLYNX à 160 mg et maintenir la même dose de capécitabine.</li> </ul> </li> <li>• Réduire la dose à 160 mg (maintenir la même dose de capécitabine) si l'effet survient une deuxième fois et que la dose de NERLYNX n'a pas déjà été réduite. Si la dose de NERLYNX a déjà été réduite, alors réduire la dose de capécitabine à 550 mg/m<sup>2</sup> administrés deux fois par jour<sup>a</sup> (maintenir la dose réduite de NERLYNX).</li> <li>• Si l'effet se présente de nouveau, réduire la dose de NERLYNX ou de capécitabine au prochain niveau de dose inférieur en</li> </ul>

Sévérité de la diarrhée*	Mesures à prendre
	<p>alternance (c.-à-d., réduire la dose de capécitabine à 375 mg/m<sup>2</sup> deux fois par jour<sup>a</sup> si la dose de NERLYNX a déjà été réduite, ou réduire la dose de NERLYNX à 120 mg si la dose de capécitabine a déjà été réduite).</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Instaurer une dose de 4 mg de lopéramide avec chaque dose subséquente de NERLYNX après le retour à une diarrhée de grade 1 ou moins ou à l'état initial.</li> </ul>

Abréviations : i.v. = intraveineuse; L = litre.

\* Critères terminologiques courants pour les effets indésirables (CTCAE) du National Cancer Institute (NCI), version 4.0

<sup>a</sup> Puisque la capécitabine est offerte en comprimés de 150 mg et de 500 mg, il est recommandé que les doses réduites de capécitabine soient arrondies à la tranche inférieure de 500 mg ou au multiple inférieur de 150 mg le plus près pour chaque dose administrée deux fois par jour. Si la surface corporelle du patient est > 2,0, le traitement de référence du centre d'étude peut être utilisé pour l'établissement de la dose en mg/m<sup>2</sup> de capécitabine.

### Modifications posologiques en cas d'hépatotoxicité

Les lignes directrices pour la modification de la dose de NERLYNX en cas de toxicité pour le foie sont présentées dans le Tableau 8. Les patients qui présentent une diarrhée de grade  $\geq 3$ , nécessitant un traitement liquidien par voie i.v., ou tout signe ou symptôme d'une hépatotoxicité, comme une aggravation de la fatigue, des nausées, des vomissements, de la douleur, ou une sensibilité dans le quadrant supérieur droit, de la fièvre, une éruption cutanée ou une éosinophilie doivent être évalués pour détecter des changements dans les résultats des tests de la fonction hépatique. Il faut également mesurer les fractions de la bilirubine et le temps de Quick dans le cadre de l'évaluation de l'hépatotoxicité (voir 7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS).

**Tableau 8. Modifications posologiques en cas d'hépatotoxicité**

Sévérité de l'hépatotoxicité*	Mesures à prendre
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Élévation de l'ALT ou de l'AST de grade 3 (&gt; 5-20 x LSN)</li> <li>OU</li> <li>• Élévation de la bilirubine de grade 3 (&gt; 3-10 x LSN)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Suspender le traitement par NERLYNX jusqu'au rétablissement à un niveau de sévérité <math>\leq</math> grade 1.</li> <li>• Reprendre le traitement par NERLYNX à la dose immédiatement inférieure si un rétablissement à un niveau de sévérité <math>\leq</math> grade 1 se produit en 3 semaines ou moins. Si une élévation de l'ALT, de l'AST ou de la bilirubine de grade 3 se produit de nouveau malgré un essai de réduction de la dose, arrêter définitivement le traitement par NERLYNX.</li> </ul>

Sévérité de l'hépatotoxicité*	Mesures à prendre
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Élévation de l'ALT ou de l'AST de grade 4 (&gt; 20 x LSN) OU</li> <li>• Élévation de la bilirubine de grade 4 (&gt; 10 x LSN)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Arrêter définitivement le traitement par NERLYNX.</li> </ul>
Signes ou symptômes liés à une lésion hépatique accompagnés d'une : <ul style="list-style-type: none"> <li>• Élévation de l'ALT ou de l'AST de grade 2 (&gt; 2,5-5 x LSN) OU</li> <li>• Élévation de la bilirubine de grade 2 (&gt; 1,5-3 x LSN)</li> </ul>	
Élévation de l'ALT ou de l'AST à > 3 x LSN, élévation de la bilirubine à > 2 x LSN et élévation de la phosphatase alcaline à < 2 x LSN (indicateurs potentiels d'une lésion hépatique attribuable au médicament selon la loi de Hy)	

LSN = limite supérieure de la normale; ALT = alanine aminotransférase; AST = aspartate aminotransférase  
 \* D'après les CTCAE, v4.0

### Modifications posologiques en cas d'insuffisance rénale

Aucune modification de la dose n'est nécessaire chez les patients atteints d'insuffisance rénale légère ou modérée. NERLYNX n'a pas été étudié chez les patients atteints d'insuffisance rénale sévère (voir 10 PHARMACOLOGIE CLINIQUE, Pharmacocinétique, 10.3 Populations particulières et états pathologiques).

### Modifications posologiques en cas d'insuffisance hépatique

Aucune modification de la dose n'est recommandée chez les patients atteints d'insuffisance hépatique légère ou modérée (classe A ou B de Child-Pugh) (voir 7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Hépatotoxicité et 10 PHARMACOLOGIE CLINIQUE). Réduire la dose d'attaque de NERLYNX à 80 mg chez les patients atteints d'insuffisance hépatique sévère (classe C de Child-Pugh).

### Enfants (< 18 ans)

L'indication d'utilisation dans la population pédiatrique n'a pas été autorisée par Santé Canada.

### Personnes âgées (≥ 65 ans)

Aucune modification de la dose de NERLYNX n'est nécessaire chez les patients âgés de 65 ans ou plus. Les patients âgés pourraient présenter davantage d'effets toxiques et/ou moins bien tolérer le traitement par NERLYNX (voir 7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS).

#### 4.4 Administration

Les comprimés NERLYNX devraient être avalés entiers avec un verre d'eau (il ne faut pas croquer, broyer ou couper les comprimés avant de les avaler).

Prendre NERLYNX avec un repas riche en gras peut entraîner une plus grande exposition au médicament que s'il est pris avec un déjeuner standard (voir 9 INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES, 9.5 Interactions médicament-aliment).

#### 4.5 Dose oubliée

Si un patient manque une dose, ne pas remplacer la dose manquée et donner au patient l'instruction de poursuivre le traitement avec la prochaine dose quotidienne prévue.

### 5 SURDOSAGE

Il n'existe pas d'antidote particulier, et les bienfaits de l'hémodialyse pour traiter un surdosage à NERLYNX sont inconnus. Si une surdose a été prise, l'administration de NERLYNX doit être suspendue et il faut prendre les mesures de soutien appropriées.

Dans le cadre des essais cliniques, un nombre limité de patients ont signalé la prise d'une surdose. Les effets indésirables observés chez ces patients ont été de la diarrhée, des nausées, des vomissements et une déshydratation. La fréquence et la sévérité des troubles gastro-intestinaux (diarrhée, douleur abdominale, nausées et vomissements) semblent liées à la dose.

Pour traiter une surdose présumée, communiquez avec le centre antipoison de votre région.

### 6 FORMES POSOLOGIQUES, CONCENTRATIONS, COMPOSITION ET EMBALLAGE

Tableau 9. Formes posologiques, concentrations, composition et emballage

Voie d'administration	Forme posologique / concentration / composition	Ingrédients non médicinaux
Orale	Comprimé, 40 mg de nélatinib (l'équivalent de 48,3 mg de maléate de nélatinib).  Les comprimés NERLYNX sont fournis sous la forme de comprimés dosés à 40 mg, pelliculés, rouges, de forme ovale, avec l'inscription « W104 » en creux sur un	Noyau du comprimé : cellulose microcristalline, crospovidone, dioxyde de silicium colloïdal, eau purifiée, mannitol, povidone et stéarate de magnésium.  Pellicule d'enrobage : dioxyde de titane, oxyde de fer rouge, poly(alcool de vinyle), polyéthylèneglycol et talc.

	côté et sans aucune inscription de l'autre côté.	
--	--	--

## Emballage

NERLYNX est offert en flacons blancs, opaques et ronds en PEHD contenant 180 comprimés, munis d'une fermeture à l'épreuve des enfants et scellés par induction à l'aide d'un opercule en aluminium. Un absorbeur d'humidité en PEHD contenant 1 g de gel de silice est enfermé avec le médicament dans chaque flacon.

## 7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS

### Cardiovasculaire

#### Diminution de la fonction du ventricule gauche

Lors d'une étude menée chez des patients recevant un traitement adjuvant prolongé (essai ExteNET) et d'une autre menée chez des patients atteints d'un cancer métastatique (essai NALA), les patients ayant une fraction d'éjection du ventricule gauche (FEVG) sous la limite inférieure de la normale de l'établissement ou inférieure à 50 %, une insuffisance cardiaque congestive symptomatique de classe 2 ou plus élevée de la NYHA, un intervalle QTcF > 450 ms, une arythmie ventriculaire nécessitant un traitement médical, ou des antécédents d'infarctus du myocarde dans les 12 mois précédents ont été exclus de l'étude.

Lors d'une étude à répartition aléatoire et contrôlée par placebo menée chez des patients recevant un traitement adjuvant prolongé (essai ExteNET), une diminution de la fraction d'éjection de grade 3 ou une insuffisance cardiaque congestive a été signalée chez 5 (0,4 %) patients dans le groupe recevant NERLYNX et chez 2 (0,1 %) patients dans le groupe recevant le placebo. Dans le groupe recevant NERLYNX, 15 (1,1 %) patients ont cessé le traitement en raison d'une diminution de la fraction d'éjection ou d'une dysfonction du ventricule gauche versus 6 (0,4 %) patients dans le groupe recevant le placebo.

Lors de l'étude à répartition aléatoire et contrôlée par comparateur actif menée chez des patients atteints d'un cancer métastatique (essai NALA), une diminution de la fraction d'éjection de grade 3 ou une insuffisance cardiaque congestive a été signalée chez 1 (0,3 %) patient dans le groupe recevant NERLYNX. Dans le groupe recevant NERLYNX, 1 (0,3 %) patient a cessé le traitement en raison d'une diminution de la fraction d'éjection.

Chez les patients présentant des facteurs de risque cardiaque connus, effectuer une surveillance cardiaque, y compris une évaluation de la FEVG, selon ce qui est indiqué sur le plan clinique.

## Gastro-intestinal

### Diarrhée

Des cas de diarrhée sévère et de séquelles associées à celle-ci, comme une déshydratation, une hypotension et une insuffisance rénale, ont été signalés lors du traitement par NERLYNX.

Lors de l'étude à répartition aléatoire et contrôlée par placebo menée chez des patients recevant un traitement adjuvant prolongé (essai ExteNET), 95 % des patients traités par NERLYNX ont présenté de la diarrhée, tous grades confondus, une diarrhée de grade 3 est survenue chez 40 % des patients traités par NERLYNX, et une diarrhée de grade 4, chez 0,1 % de ceux-ci (voir 8 EFFETS INDÉSIRABLES). La majorité des patients (93 %) ont eu la diarrhée au cours du premier mois de traitement, avec un délai médian avant la première apparition d'une diarrhée de grade  $\geq 3$  de 8 jours (intervalle : 1-350 jours). La durée cumulative médiane de la diarrhée de grade  $\geq 3$  a été de 5 jours (intervalle : 1-139 jours). Le traitement par NERLYNX a été interrompu chez 17 % des patients en raison de la diarrhée.

Lors de l'étude à répartition aléatoire et contrôlée par comparateur actif menée chez des patients atteints d'un cancer métastatique (essai NALA), une diarrhée a été observée chez 83 % des patients recevant NERLYNX en association avec de la capécitabine et qui ont nécessité un traitement prophylactique antidiarrhéique au cours du premier cycle de traitement. La majorité des patients (70 %) ont eu la diarrhée au cours du premier cycle de traitement; le délai médian avant la première apparition d'une diarrhée de grade  $\geq 3$  a été de 11 jours (intervalle : 2-728 jours). La durée cumulative médiane de la diarrhée de grade  $\geq 3$  a été de 4 jours (intervalle : 1-24 jours). Dans le groupe recevant NERLYNX en association avec de la capécitabine, 25 % des patients ont présenté une diarrhée de grade 3 et le traitement par NERLYNX a été interrompu chez 2,3 % des patients en raison de la diarrhée (voir 8 EFFETS INDÉSIRABLES).

Une augmentation de la dose de NERLYNX sur deux semaines (avec du lopéramide pris au besoin) ou une prophylaxie antidiarrhéique par le lopéramide pendant les 56 premiers jours de traitement est recommandée pour réduire l'incidence et la gravité de la diarrhée (voir 4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION et 8 EFFETS INDÉSIRABLES).

Entreprendre aussi une prise en charge de façon proactive de la diarrhée dès les premières selles non formées, en particulier au cours des 2 premières semaines suivant le début du traitement par NERLYNX. Les mesures comprennent une hydratation orale adéquate, l'évitement des aliments pouvant aggraver la diarrhée et le traitement avec la thérapie antidiarrhéique supplémentaire, au besoin.

En cas de diarrhée sévère associée à une déshydratation, administrer des liquides et des électrolytes au besoin, interrompre le traitement par NERLYNX et réduire les doses subséquentes. Cesser définitivement le traitement par NERLYNX chez les patients présentant une récurrence de la diarrhée à un niveau de sévérité correspondant à un grade  $\geq 2$  à une dose quotidienne de 120 mg de NERLYNX ou une diarrhée de grade 4 (voir 4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION). Effectuer des cultures de selles lorsqu'indiqué sur le plan clinique pour écarter des causes infectieuses en cas de diarrhée de grade 3 ou 4, ou de diarrhée de tout grade avec des caractéristiques compliquées (déshydratation, fièvre, neutropénie).

## Hépatique/biliaire/pancréatique

### Hépatotoxicité

NERLYNX a été associé à une hépatotoxicité caractérisée par une élévation des enzymes hépatiques.

Lors de l'étude à répartition aléatoire et contrôlée par placebo menée chez des patients recevant un traitement adjuvant prolongé (essai ExteNET), on a signalé une hépatotoxicité chez 12 % des patients traités par NERLYNX, 5 % des patients ayant présenté une élévation de l'alanine aminotransférase (ALT) ou de l'aspartate aminotransférase (AST) de  $\geq 3$  x LSN (grade  $\geq 2$ ). Parmi ceux-ci, 1,7 % des patients ont présenté une élévation de l'ALT ou de l'AST de  $> 5$  x LSN (grade  $\geq 3$ ). Une élévation de la bilirubine a été signalée chez 1 % des patients. L'hépatotoxicité ou les élévations des transaminases hépatiques ont entraîné l'arrêt du traitement chez 1,7 % des patients traités par NERLYNX. Le délai médian avant l'apparition d'une hépatotoxicité a été de 31 jours (intervalle : 1-358 jours).

Lors de l'étude à répartition aléatoire et contrôlée par comparateur actif menée chez des patients atteints d'un cancer métastatique (essai NALA), 7 % des patients traités par NERLYNX en association avec de la capécitabine ont présenté une élévation de l'ALT ou de l'AST de  $> 3$  x LSN, 2 % ont présenté une élévation de l'ALT ou de l'AST de  $> 5$  x LSN, 7 % ont présenté une élévation de la bilirubine de  $> 1,5$  x LSN, et 1,3 % ont présenté une élévation de la bilirubine de  $> 3$  x LSN. L'hépatotoxicité ou les élévations des transaminases hépatiques ont entraîné l'arrêt du traitement chez 0,3 % des patients traités par NERLYNX en association avec de la capécitabine. Le délai médian avant l'apparition d'une hépatotoxicité a été de 57 jours (intervalle : 2-1 071 jours).

Des tests de la fonction hépatique doivent être effectués avant l'instauration du traitement par NERLYNX et pendant celui-ci (voir Surveillance et tests de laboratoire ci-dessous). Une modification de la dose est recommandée chez les patients présentant une hépatotoxicité découlant du traitement. Il faut cesser définitivement le traitement par NERLYNX chez les patients présentant une élévation des transaminases hépatiques de grade 4 ( $> 20$  x LSN), une élévation de la bilirubine de grade 4 ( $> 10$  x LSN) ou à la fois une ALT/AST  $\geq 3$  x LSN et une bilirubine  $> 2$  x LSN (voir 4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION).

### **Surveillance et tests de laboratoire**

#### Surveillance de la fonction hépatique

Des tests de la fonction hépatique, notamment le dosage de la bilirubine totale, de l'ALT, de l'AST et de la phosphatase alcaline, doivent être effectués avant l'instauration du traitement par NERLYNX ainsi que tous les mois pendant les 3 premiers mois du traitement, puis tous les 3 mois pendant le traitement et selon ce qui est indiqué sur le plan clinique. Ces tests doivent aussi être effectués chez les patients présentant une diarrhée de grade 3 ou tout signe ou symptôme d'hépatotoxicité, comme une aggravation de la fatigue, des nausées, des vomissements, une sensibilité dans le quadrant supérieur droit, de la fièvre, une éruption cutanée ou une éosinophilie. Il faut également mesurer les fractions de la bilirubine et le temps de Quick dans le cadre de l'évaluation de l'hépatotoxicité (voir 4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION, Modifications de la dose en cas d'hépatotoxicité et 8 EFFETS INDÉSIRABLES).

## Tests de la fonction du ventricule gauche

Chez les patients présentant des facteurs de risque cardiaque connus, effectuer une surveillance cardiaque, y compris une évaluation de la FEVG, selon ce qui est indiqué sur le plan clinique.

## **Santé reproductive : potentiel des femmes et des hommes**

- **Fertilité**

On n'a pas mené d'études de fertilité chez l'humain avec NERLYNX. Dans une étude de fertilité menée sur des rats, l'administration de nératinib n'a eu aucun effet sur l'accouplement ou la capacité des rates à devenir enceintes. Cependant, lors d'études sur la toxicité de doses répétées, on a observé que celle-ci avait des effets sur les organes reproducteurs des mâles (voir 16 TOXICOLOGIE NON CLINIQUE).

- **Risque tératogène**

Il faut recommander aux femmes aptes à procréer de ne pas devenir enceintes pendant le traitement par NERLYNX. Les patientes aptes à procréer doivent utiliser des méthodes de contraception hautement efficaces pendant le traitement et pendant au moins 1 mois après la prise de la dernière dose (voir 16 TOXICOLOGIE NON CLINIQUE). La réalisation d'un test de grossesse avant l'instauration du traitement par NERLYNX est recommandée pour les femmes aptes à procréer.

Il faut recommander aux hommes ayant des partenaires féminines aptes à procréer d'utiliser une méthode de contraception efficace pendant le traitement par NERLYNX et pendant les 3 mois suivant la prise de la dernière dose.

### **7.1 Populations particulières**

#### **7.1.1 Femmes enceintes**

Il n'y a aucune donnée sur l'utilisation de NERLYNX chez les femmes enceintes. Dans les études menées sur des animaux, l'administration de nératinib à des lapines gravides pendant l'organogenèse a entraîné des avortements, une mortalité embryofœtale et des anomalies fœtales à des expositions maternelles correspondant à environ 0,2 fois l'exposition chez les patients recevant la dose recommandée (voir 16 TOXICOLOGIE NON CLINIQUE). D'après son mode d'action et ce qui a été observé dans les études de reproduction non cliniques, NERLYNX peut être nocif pour le fœtus lorsqu'il est administré à une femme enceinte.

NERLYNX n'est pas recommandé pendant la grossesse ni chez les femmes aptes à procréer n'utilisant pas de moyens de contraception efficaces. Si la patiente devient enceinte pendant le traitement par NERLYNX, elle doit être informée du danger potentiel pour le fœtus.

#### **7.1.2 Allaitement**

On ne sait pas si le nératinib, ou ses métabolites, est excrété dans le lait maternel humain. Comme de nombreux médicaments sont excrétés dans le lait maternel humain et en raison du risque d'effets indésirables graves liés à NERLYNX chez le nourrisson allaité, il faut recommander aux femmes en lactation de ne pas allaiter pendant qu'elles prennent NERLYNX



et pendant au moins 1 mois après la prise de la dernière dose (voir 16 TOXICOLOGIE NON CLINIQUE).

### **7.1.3 Enfants**

Enfants (< 18 ans) : Santé Canada ne dispose d'aucune donnée; par conséquent, l'indication d'utilisation dans la population pédiatrique n'a pas été autorisée par Santé Canada.

### **7.1.4 Personnes âgées**

Dans l'essai ExteNET, mené chez des patients recevant un traitement adjuvant prolongé, l'âge moyen était de 52 ans dans le groupe traité par NERLYNX; 12 % des patients étaient âgés de 65 ans ou plus, dont 2 % de 75 ans ou plus.

Dans le groupe traité par NERLYNX, une plus forte proportion de patients âgés (45 %) que de patients plus jeunes (25 %) ont arrêté le traitement en raison d'effets indésirables. La diarrhée a été l'effet indésirable ayant entraîné l'arrêt du traitement le plus fréquent, celle-ci ayant été signalée chez 29 % des patients âgés et 15 % des patients plus jeunes.

L'incidence des effets indésirables graves dans le groupe traité par NERLYNX a été de 7,0 % dans le groupe de patients de moins de 65 ans et de 9,9 % dans le groupe de patients de 65 ans ou plus. Les effets indésirables graves les plus fréquemment signalés dans le groupe des patients âgés de  $\geq 65$  ans ont été les suivants : vomissements (2,3 %), diarrhée (1,7 %), insuffisance rénale (1,7 %) et déshydratation (1,2 %).

Dans l'essai NALA, mené chez des patients atteints d'un cancer métastatique, l'âge moyen était de 55 ans dans le groupe traité par NERLYNX en association avec de la capécitabine; 63 patients (12 %) étaient âgés de 65 ans ou plus, dont 12 (4 %) de 75 ans ou plus.

Dans le groupe traité par NERLYNX en association avec de la capécitabine, une proportion similaire de patients âgés de 65 ans ou plus (12 %) et de patients plus jeunes de moins de 65 ans (15 %) ont arrêté le traitement en raison d'effets indésirables. La diarrhée a été l'effet indésirable ayant entraîné l'arrêt du traitement le plus fréquent, celle-ci ayant été signalée chez 3 % des patients, tous âges confondus.

L'incidence des effets indésirables graves dans le groupe traité par NERLYNX en association avec de la capécitabine a été de 36 % dans le groupe de patients de 65 ans ou plus et de 34 % dans le groupe de patients de moins de 65 ans. Les effets indésirables graves les plus fréquemment signalés dans le groupe des patients âgés de 65 ans ou plus ont été les suivants : diarrhée (16 %), atteinte rénale aiguë (8 %) et déshydratation (7 %).

## **8 EFFETS INDÉSIRABLES**

### **8.1 Aperçu des effets indésirables**

#### ***Traitement adjuvant prolongé du cancer du sein au stade précoce***

Dans l'étude à répartition aléatoire, à double insu et contrôlée par placebo (ExteNET) chez des femmes atteintes de cancer du sein HER2-positif au stade précoce ayant terminé un traitement adjuvant à base de trastuzumab, les patientes ont reçu un traitement par NERLYNX ou par un placebo pendant un an. La durée médiane du traitement a été semblable dans les deux

groupes : 11,6 mois (intervalle : 0,03 - 13,3 mois) pour le groupe traité par NERLYNX et 11,8 mois (intervalle : 0,13 - 13,2 mois) pour le groupe traité par placebo.

L'incidence d'effets indésirables survenus en cours de traitement, d'effets indésirables de grade 3-4 et d'effets secondaires liés au traitement a été plus élevée chez les patients traités par NERLYNX que chez ceux traités par placebo (respectivement : 99 % vs 88 %; 50 % vs 13 %; 96 % vs 57 %).

Dans le groupe traité par NERLYNX, les effets indésirables les plus fréquents ( $\geq 10$  %) ont été les suivants : diarrhée (95 %), nausées (43 %), douleur abdominale (36 %), fatigue (27 %), vomissements (26 %), éruption cutanée (18 %), stomatite (14 %), baisse de l'appétit (12 %), spasmes musculaires (11 %) et dyspepsie (10 %) (Tableau 10).

Des effets indésirables graves ont été signalés chez 7 % des patients traités par NERLYNX et chez 6 % des patients traités par le placebo. Les effets indésirables graves signalés chez  $\geq 3$  patients dans le groupe traité par NERLYNX comprenaient les suivants : diarrhée (1,6 %), vomissements (0,9 %), déshydratation (0,6 %), cellulite (0,4 %), insuffisance rénale (0,4 %), érysipèle (0,4 %), élévation de l'alanine aminotransférase (0,3 %), élévation de l'aspartate aminotransférase (0,3 %), nausées (0,3 %), fatigue (0,2 %) et douleur abdominale (0,2 %).

Des effets indésirables ont nécessité une réduction de la dose de NERLYNX ou une interruption du traitement par NERLYNX chez 31,2 % et 45 % des patients, respectivement. Un arrêt définitif du traitement en raison d'un effet indésirable quelconque a été signalé chez 27,6 % des patients traités par NERLYNX. L'effet indésirable entraînant le plus fréquemment l'arrêt du traitement était la diarrhée, dans une proportion de 16,8 % chez les patients traités par NERLYNX.

### ***Cancer du sein métastatique***

L'essai à répartition aléatoire, multicentrique, multinational, ouvert et contrôlé par un agent actif (NALA) a été mené chez des patients atteints d'un cancer du sein métastatique HER2-positif qui ont déjà été traités par au moins 2 schémas thérapeutiques ciblant le HER2 pour le traitement d'un cancer métastatique (voir 14 ESSAIS CLINIQUES). La durée médiane du traitement était de 5,7 mois dans le groupe recevant NERLYNX en association avec la capécitabine et de 4,4 mois dans le groupe traité par le lapatinib en association avec la capécitabine.

Des pourcentages semblables de patients traités par NERLYNX en association avec la capécitabine et de patients traités par le lapatinib en association avec la capécitabine ont présenté des effets indésirables survenus en cours de traitement (100 % vs 99 %), des effets indésirables de grade 3-4 (61 % vs 60 %), des effets indésirables mortels (2,6 % vs 3,2 %) et des effets indésirables liés au traitement (95 % vs 96 %).

Dans le groupe traité par NERLYNX en association avec la capécitabine, les effets indésirables les plus fréquents ( $\geq 10$  %) ont été les suivants : diarrhée (83 %), nausées (53 %), syndrome d'érythrodysesthésie palmoplantaire (46 %), vomissements (46 %), fatigue/asthénie (45 %), diminution de l'appétit (35 %), constipation (31 %), stomatite (28 %), perte de poids (20 %), éruption cutanée (18 %), troubles unguéaux (15 %), étourdissements (14 %), dorsalgie (10 %) et arthralgie (10 %) (voir le Tableau 11).

Des effets indésirables graves ont été signalés chez 34 % des patients traités par NERLYNX en association avec la capécitabine et chez 30 % des patients traités par le lapatinib en association avec la capécitabine. Les effets indésirables graves signalés chez  $\geq 3$  patients (1 %) dans le groupe traité par NERLYNX en association avec la capécitabine comprenaient les suivants : diarrhée (7,3 %), épanchement pleural (3,3 %), vomissements (3,0 %), atteinte rénale aiguë (2,3 %), nausées (2,3 %), métastases au système nerveux central (2,0 %), pneumonie (2,0 %), cellulite (1,3 %), déshydratation (1,3 %), convulsions (1,3 %), constipation (1,0 %), pyrexie (1,0 %), infection urinaire (1,0 %).

Des effets indésirables ayant entraîné une interruption du traitement par l'un ou l'autre des médicaments à l'étude sont survenus chez 64 % des patients recevant NERLYNX en association avec la capécitabine et chez 64 % de ceux traités par le lapatinib en association avec la capécitabine. Une interruption du traitement par NERLYNX et par le lapatinib en raison d'un effet indésirable a été signalée chez 50 % des patients recevant NERLYNX en association avec la capécitabine et chez 47 % de ceux recevant le lapatinib en association avec la capécitabine.

Des effets indésirables ayant entraîné une réduction de la dose du ou des médicaments à l'étude ont été observés chez 24 % des patients recevant NERLYNX en association avec la capécitabine et chez 30 % de ceux traités par le lapatinib en association avec la capécitabine. Une réduction de la dose de NERLYNX et du lapatinib en raison d'un effet indésirable a été signalée chez 10 % des patients recevant NERLYNX en association avec la capécitabine et chez 11 % de ceux recevant le lapatinib en association avec la capécitabine.

Des effets indésirables ayant entraîné l'abandon du ou des médicaments à l'étude ont été signalés chez 14 % des patients traités par NERLYNX en association avec la capécitabine et chez 18 % de ceux recevant le lapatinib en association avec la capécitabine. L'abandon de NERLYNX et du lapatinib en raison d'un effet indésirable a été signalé chez 11 % des patients recevant NERLYNX en association avec la capécitabine et chez 15 % de ceux traités par le lapatinib en association avec la capécitabine. Les effets indésirables entraînant le plus fréquemment l'abandon du traitement par NERLYNX étaient les suivants : vomissements (3,3 %), diarrhée (2,3 %), nausées (1,7 %) et épanchement pleural (1,0 %).

## **8.2 Effets indésirables observés dans les essais cliniques**

*Les essais cliniques sont menés dans des conditions très particulières. Les taux d'effets indésirables qui y sont observés ne reflètent pas nécessairement les taux observés en pratique, et ces taux ne doivent pas être comparés aux taux observés dans le cadre d'essais cliniques portant sur un autre médicament. Les informations sur les effets indésirables provenant d'essais cliniques peuvent être utiles pour déterminer et estimer les taux de réactions indésirables aux médicaments lors d'une utilisation réelle.*

### ExteNET

Le Tableau 10 résume l'incidence des effets indésirables liés au médicament, survenus chez  $\geq 2$  % des patients et ayant été signalés plus fréquemment dans le groupe recevant NERLYNX dans le cadre de l'essai ExteNET. Dans cet essai, il n'était pas nécessaire pour les patients recevant NERLYNX de recevoir une quelconque prophylaxie par des agents antidiarrhéiques pour prévenir une diarrhée associée à NERLYNX.

**Tableau 10. Incidence des effets indésirables signalés chez  $\geq 2$  % des patients traités par NERLYNX et étant survenus plus fréquemment dans le groupe recevant NERLYNX dans le cadre de l'étude ExteNET**

Classification par système et organe (terme préférentiel)	NERLYNX n = 1 408			Placebo n = 1 408		
	Tous les grades (%)	Grade 3 (%)	Grade 4 (%)	Tous les grades (%)	Grade 3 (%)	Grade 4 (%)
<b>Affections gastro-intestinales</b>						
Diarrhée	95	40	0,1	35	2	0
Nausées	43	2	0	22	0,1	0
Douleur abdominale*	36	2	0	15	0,4	0
Vomissements	26	3	0	8	0,4	0
Stomatite <sup>†</sup>	14	0,6	0	6	0,1	0
Dyspepsie	10	0,4	0	4	0	0
Distension abdominale	5	0,3	0	3	0	0
Flatulences	5	0,1	0	3	0,1	0
Sécheresse de la bouche	3	0,1	0	2	0	0
Hémorroïdes	2	0	0	1	0	0
<b>Troubles généraux et anomalies au site d'administration</b>						
Fatigue	27	2	0	20	0,4	0
Pyrexie	6	0	0	4	0	0
<b>Affections hépatobiliaires</b>						
Élévation de l'alanine aminotransférase	9	1	0,2	3	0,2	0
Élévation de l'aspartate aminotransférase	7	0,5	0,2	3	0,3	0
<b>Infections et infestations</b>						
Infection des voies urinaires	5	0,1	0	2	0	0
Cystite	3	0	0	1	0	0
<b>Investigations</b>						
Perte de poids	5	0,1	0	0,5	0	0
<b>Troubles du métabolisme et de la nutrition</b>						
Diminution de l'appétit	12	0,2	0	3	0	0
Déshydratation	4	0,9	0,1	0,4	0,1	0
<b>Affections musculo-squelettiques et du tissu conjonctif</b>						
Spasmes musculaires	11	0,1	0	3	0,1	0
<b>Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales</b>						
Épistaxis	5	0	0	1	0,1	0
<b>Affections de la peau et du tissu sous-cutané</b>						
Éruption cutanée <sup>‡</sup>	21	0,6	0	10	0,1	0
Peau sèche	6	0	0	2	0	0
Troubles unguéaux <sup>§</sup>	8	0,3	0	2	0	0

Classification par système et organe (terme préférentiel)	NERLYNX n = 1 408			Placebo n = 1 408		
	Tous les grades (%)	Grade 3 (%)	Grade 4 (%)	Tous les grades (%)	Grade 3 (%)	Grade 4 (%)
Fissures cutanées	2	0,1	0	0,1	0	0

\* Comprend la douleur abdominale, la douleur abdominale haute et la douleur abdominale basse

† Comprend la stomatite, la stomatite aphteuse, l'ulcération buccale, la vésication des muqueuses buccales, l'inflammation des muqueuses, la douleur oropharyngée, la douleur buccale, la glossodynie, la glossite et la chéilite

‡ Comprend l'éruption cutanée, l'éruption cutanée érythémateuse, l'éruption folliculaire, l'éruption cutanée généralisée, l'éruption cutanée prurigineuse, l'éruption cutanée pustuleuse, l'éruption cutanée maculopapuleuse, l'éruption cutanée papuleuse, la dermatite, la dermatite acnéiforme, l'éruption cutanée toxique, l'érythème polymorphe, l'éruption cutanée exfoliative et l'acné.

§ Comprend les troubles unguéaux, la paronychie, l'onychoclasie, le changement de couleur des ongles, la toxicité unguéale, les anomalies de la croissance des ongles et la dystrophie unguéale

## NALA

Le Tableau 11 résume les taux d'incidence des effets indésirables signalés chez  $\geq 2$  % des patients dans le groupe recevant NERLYNX en association avec la capécitabine au cours de l'essai NALA. Un traitement prophylactique a été instauré chez les patients inscrits dans le groupe recevant NERLYNX en association avec la capécitabine.

**Tableau 11. Incidence des effets indésirables signalés chez  $\geq 2$  % des patients traités par NERLYNX en association avec la capécitabine dans le cadre de l'étude NALA**

Classification par système et organe (terme préférentiel)	NERLYNX en association avec la capécitabine n = 303			Lapatinib en association avec la capécitabine n = 311		
	Tous les grades (%)	Grade 3 (%)	Grade 4 (%)	Tous les grades (%)	Grade 3 (%)	Grade 4 (%)
<b>Affections gastro-intestinales</b>						
Diarrhée	83	25	0	66	13	0
Nausées	53	4,3	0	42	2,9	0
Vomissements	46	4	0	31	1,9	0
Constipation	31	1	0	13	0	0
Stomatite <sup>†</sup>	28	2,3	0	33	2,6	0
Distension abdominale	8	0,3	0	3,2	0,6	0
<b>Troubles généraux et anomalies au site d'administration</b>						
Fatigue/asthénie	45	6	0	40	4,5	0
Malaise	4,3	0	0	2,3	0,3	0
Syndrome pseudo-grippal	4	0	0	1,3	0	0
<b>Infections et infestations</b>						
Infection des voies urinaires	9	0,7	0	4,2	0,6	0
Infection des voies respiratoires supérieures	8	0,3	0	4,5	0,3	0
<b>Investigations</b>						
Perte de poids	20	0,3	0	13	0,6	0

Classification par système et organe (terme préférentiel)	NERLYNX en association avec la capécitabine n = 303			Lapatinib en association avec la capécitabine n = 311		
	Tous les grades (%)	Grade 3 (%)	Grade 4 (%)	Tous les grades (%)	Grade 3 (%)	Grade 4 (%)
<b>Troubles du métabolisme et de la nutrition</b>						
Diminution de l'appétit	35	2,6	0	22	2,3	0
Déshydratation	5,9	2,3	0	6,4	1,9	0
<b>Affections musculo-squelettiques et du tissu conjonctif</b>						
Dorsalgie	10	0,3	0	8	0,3	0
Arthralgie	10	0	0	6	1	0
Spasmes musculaires	5	0	0	1,9	0	0
<b>Affections du système nerveux</b>						
Étourdissements	14	0,3	0	10	0,6	0
<b>Affections urinaires et rénales</b>						
Néphropathie*	7	2	0,3	1	0	0,3
Dysurie	4,6	0	0	1,9	0	0
<b>Affections de la peau et du tissu sous-cutané</b>						
Syndrome d'érythrodysesthésie palmoplantaire	46	9,6	0	56	11	0
Éruption cutanée†	18	0,3	0	36	0,6	0
Troubles unguéaux‡	15	0,7	0	21	1,0	0
Peau sèche	6,6	0	0	4,8	0	0
Fissures cutanées	3	0	0	6,1	0,3	0

\* Comprend l'atteinte rénale aiguë, l'élévation de la créatinine sanguine et l'insuffisance rénale

† Comprend la stomatite aphteuse, l'ulcération buccale, la vésication des muqueuses buccales, l'inflammation des muqueuses, la douleur oropharyngée, la douleur buccale, la glossodynie, la glossite et la chéilite

‡ Comprend l'éruption cutanée érythémateuse, l'éruption folliculaire, l'éruption cutanée généralisée, l'éruption cutanée prurigineuse, l'éruption cutanée pustuleuse, l'éruption cutanée maculopapuleuse, l'éruption cutanée papuleuse, la dermatite, la dermatite acnéiforme, l'éruption cutanée toxique, l'érythème polymorphe, l'éruption cutanée exfoliative et l'acné

§ Comprend la paronychie, l'onychoclasie, le changement de couleur des ongles, la toxicité unguéale, les anomalies de la croissance des ongles et la dystrophie unguéale

### CONTROL (Prise en charge prophylactique de la diarrhée)

L'étude CONTROL (NCT02400476) était un essai multicentrique, ouvert et multi-cohorte évaluant les schémas prophylactiques chez des patientes atteintes d'un cancer du sein HER2 positif de stade précoce traitées avec 240 mg nératinib par jour, jusqu'à un an. Les patientes de la cohorte de lopéramide ont reçu du lopéramide chaque jour pendant 56 jours, puis au besoin. Les patientes de la cohorte d'augmentation de la dose de nératinib ont reçu 120 mg de nératinib pour la semaine 1, suivi de 160 mg de nératinib pour la semaine 2, suivi de 240 mg de nératinib pour la semaine 3 et par la suite, avec du lopéramide administré au besoin seulement. La durée médiane du traitement était de 11,63 mois pour la cohorte de lopéramide et de 11,96 mois pour la cohorte d'augmentation de la dose.

Le critère d'évaluation principal de cette étude était l'incidence de la diarrhée de grade 3 ou plus. Il n'y avait aucun cas de diarrhée de grade 4 ou de grade 5 dans aucune des cohortes. L'incidence de la diarrhée de grade 3 dans la cohorte d'augmentation de la dose était de 13,3 %, comparativement à 30,7 % des patientes ayant reçu du lopéramide. Comparativement à

l'étude ExteNet (16,8 %), la proportion de patients ayant eu une diarrhée entraînant l'arrêt du nératinib était de 3,3 % dans la cohorte d'augmentation de la dose, comparativement à 20,4 % dans la cohorte du lopéramide. L'augmentation de la dose a également été associée à quelques d'autres événements indésirables gastro-intestinaux tels que la constipation, les douleurs abdominales, les nausées et les vomissements.

L'augmentation de la dose n'a pas été évaluée chez les patients recevant le nératinib en combinaison avec la capecitabine pour le traitement du cancer du sein métastatique.

### **8.3 Effets indésirables peu courants observés au cours des essais cliniques**

#### ExteNET

Les effets indésirables découlant du traitement, suivants, ont été signalés chez moins de 2 % des patients et sont survenus plus fréquemment dans le groupe recevant NERLYNX dans le cadre de l'étude ExteNET.

**Affections gastro-intestinales** : reflux gastro-œsophagien pathologique (1,8 %), gastrite (1,4 %), douleurs gastro-intestinales (1,1 %).

**Troubles généraux et anomalies au site d'administration** : frissons (1,8 %), malaise (1,8 %).

**Affections hépatobiliaires** : élévation de la phosphatase alcaline sanguine (2 %), hyperbilirubinémie (0,7 %), cholélithiase (0,5 %).

**Infections et infestations** : cellulite (1,7 %).

**Affections du rein et des voies urinaires** : dysurie (1,8 %), insuffisance rénale et insuffisance rénale aiguë (0,6 %), élévation de la créatinine sanguine (1,0 %).

**Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales** : rhinorrhée (1,4 %), sécheresse nasale (1,4 %).

**Affections de la peau et du tissu sous-cutané** : syndrome d'érythrodysesthésie palmo-plantaire (1,8 %), affection cutanée (1 %).

#### NALA

Les effets indésirables découlant du traitement, suivants, ont été signalés chez moins de 2 % des patients et sont survenus plus fréquemment dans le groupe recevant NERLYNX en association avec de la capécitabine dans le cadre de l'étude NALA.

**Affections gastro-intestinales** : pancréatite (0,7 %).

**Investigations** : élévation de l'amylase (1,7 %).

## 8.4 Résultats de laboratoire anormaux: hématologique, chimie clinique et autres données quantitatives

### Conclusions de l'essai clinique

**Tableau 12. Résultats de laboratoire anormaux signalés chez  $\geq 10$  % des patients traités par NERLYNX dans le cadre de l'étude ExteNET\***

Analyses de laboratoire	NERLYNX n = 1 408			Placebo n = 1 408		
	Tous les grades (%)	Grade 3 (%)	Grade 4 (%)	Tous les grades (%)	Grade 3 (%)	Grade 4 (%)
<b>Chimie</b>						
Élévation de l'alanine aminotransférase	35	2	0,2	23	0,4	0,1
Élévation de la phosphatase alcaline	21	0	0	24	0,1	0
Élévation de l'aspartate aminotransférase	26	0,8	0,1	18	0,4	0,1
Élévation de la bilirubine	10	0,1	0,0	11	0,4	0,1
Élévation de la créatinine	11	0,1	0,1	8	0	0
<b>Hématologie</b>						
Diminution de l'hémoglobine	35	0,2	0,4	23	0	0,4

\* Grades selon la version 3.0 des CTCAE du NCI.

**Tableau 13. Résultats de laboratoire anormaux signalés chez  $\geq 10$  % des patients traités par NERLYNX en association avec la capécitabine dans le cadre de l'étude NALA\***

Analyses de laboratoire	NERLYNX en association avec la capécitabine n = 303			Lapatinib en association avec la capécitabine n = 311		
	Tous les grades (%)	Grade 3 (%)	Grade 4 (%)	Tous les grades (%)	Grade 3 (%)	Grade 4 (%)
<b>Chimie</b>						
Élévation de l'alanine aminotransférase	24	0,7	0	23	1,3	0
Élévation de la phosphatase alcaline	16	0,3	0	23	1,3	0



Analyses de laboratoire	NERLYNX en association avec la capécitabine n = 303			Lapatinib en association avec la capécitabine n = 311		
	Tous les grades (%)	Grade 3 (%)	Grade 4 (%)	Tous les grades (%)	Grade 3 (%)	Grade 4 (%)
Élévation de l'aspartate aminotransférase	29	1	0	31	2,3	0
Élévation de la bilirubine	20	1	0,3	43	5,1	0,3
Élévation de la créatinine	15	0	0	11	0	0
<b>Hématologie</b>						
Diminution de l'hémoglobine	48	2	0	35	3	0

\* Grades selon la version 3.0 des CTCAE du NCI.

## 9 INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES

### 9.2 Aperçu des interactions médicamenteuses

Le nératinib est principalement métabolisé dans le foie par le CYP3A4. Il est aussi un substrat de la glycoprotéine P (gp-P). Des interactions médicamenteuses ont été observées lorsque NERLYNX a été administré en concomitance avec un inhibiteur puissant du CYP3A4/de la gp-P et un inducteur puissant du CYP3A4/de la gp-P. Une administration simulée de NERLYNX en concomitance avec un inhibiteur modéré du CYP3A4/de la gp-P ou un inducteur modéré du CYP3A4 donne à penser qu'il se produirait des variations significatives sur le plan de la concentration plasmatique du nératinib. On ne connaît pas les rôles respectifs du CYP3A4 et de la gp-P dans la pharmacocinétique du nératinib. La solubilité du maléate de nératinib augmente considérablement alors que le nératinib subit une protonation à un pH acide. Des interactions médicamenteuses ont été observées lorsque NERLYNX a été administré en concomitance avec un inhibiteur de la pompe à protons (IPP) et un antagoniste des récepteurs H2 dans des conditions non à jeun.

Il est possible que le nératinib inhibe le transport des substrats de la gp-P et augmente l'exposition à tout produit médicamenteux éliminé principalement par la gp-P administré en concomitance.

### 9.4 Interactions médicament-médicament

Les médicaments apparaissant dans le Tableau 14 sont fondés sur des exposés de cas ou des études sur les interactions médicamenteuses, ou encore sur les interactions potentielles en raison de l'ampleur ou de la gravité anticipée de l'interaction.

**Tableau 14. Interactions médicament-médicament établies ou potentielles**

Nom usuel	Source de preuve	Effet	Commentaire clinique
<b>Interactions pharmacocinétiques (médicaments susceptibles d'avoir une influence sur l'exposition au nératinib)</b>			
Inhibiteurs puissants du CYP3A4/de la gp-P (p. ex., bocéprévir, clarithromycine, cobicistat, conivaptan, diltiazem, idéalisib, indinavir, itraconazole, kétoconazole, lopinavir, néfazodone, nelfinavir, posaconazole, ritonavir, saquinavir, tipranavir, troléandomycine, voriconazole)	EC	L'utilisation concomitante de NERLYNX et d'un inhibiteur puissant du CYP3A4/de la gp-P (kétoconazole) a fait augmenter la $C_{max}$ du nératinib de 321 % et son ASC de 481 %.	Éviter l'utilisation concomitante de NERLYNX et d'inhibiteurs puissants du CYP3A4 et/ou de la gp-P.
Inhibiteurs modérés du CYP3A4/de la gp-P (p. ex., aprépitant, cimétidine, ciprofloxacine, clotrimazole, crizotinib, cyclosporine, diltiazem, dronédarone, érythromycine, fluconazole, fluvoxamine, imatinib, tofisopam, vérapamil)	T	<p>L'administration simulée de NERLYNX en concomitance avec un inhibiteur modéré du CYP3A4 (fluconazole) laisse penser que la <math>C_{max}</math> du nératinib et son ASC pourraient augmenter de 30 % et de 68 % respectivement.</p> <p>L'administration simulée de NERLYNX en concomitance avec un inhibiteur modéré du CYP3A4/de la gp-P (vérapamil) laisse penser que la <math>C_{max}</math> du nératinib et son ASC pourraient augmenter de 203 % et de 299 % respectivement.</p> <p>L'utilisation concomitante de NERLYNX et d'un autre inhibiteur modéré du CYP3A4/de la gp-P pourrait augmenter les concentrations de nératinib.</p>	Éviter l'utilisation concomitante de NERLYNX et d'inhibiteurs modérés du CYP3A4 et/ou de la gp-P.

		L'élévation des concentrations de nératinib pourrait accroître le risque de toxicité.	
Puissants inducteurs du CYP3A4/de la gp-P (p. ex., carbamazépine, enzalutamide, mitotane, phénytoïne, rifampine)	EC	L'utilisation concomitante de NERLYNX et d'un inducteur puissant du CYP3A4/de la gp-P (rifampine) a fait diminuer la $C_{max}$ du nératinib de 76 % et son ASC de 87 %.	Éviter l'utilisation concomitante de NERLYNX et d'inducteurs puissants du CYP3A4 et/ou de la gp-P.
Inducteurs modérés du CYP3A4 (p. ex., éfavirenz)	T	L'administration simulée de NERLYNX en concomitance avec un inducteur modéré du CYP3A4 (éfavirenz) laisse penser que la $C_{max}$ du nératinib et son ASC pourraient diminuer de 36 % et de 52 % respectivement.	Éviter l'utilisation concomitante de NERLYNX et d'inducteurs modérés du CYP3A4 et/ou de la gp-P.
Antiacides	T	Les médicaments qui altèrent le pH des voies digestives hautes peuvent altérer la solubilité du nératinib et, par le fait même, sa biodisponibilité.	Séparer l'administration de NERLYNX et celle des antiacides de 3 heures.
Inhibiteurs de la pompe à protons	EC	Dans un essai chez 15 sujets en santé, l'administration d'une seule dose de 240 mg de NERLYNX associée à une dose de 30 mg de lansoprazole à l'état d'équilibre a fait diminuer la $C_{max}$ et l'ASC du nératinib de 71 % et de 65 %, respectivement.	Éviter l'utilisation concomitante.
Antagonistes des récepteurs $H_2$	EC	Lorsque NERLYNX a été administré 2 heures après une dose de 300 mg d'un antagoniste des récepteurs $H_2$ (la ranitidine), la $C_{max}$ et l'ASC du nératinib ont été réduites de 55 % et de 47 %, respectivement.	Éviter l'utilisation concomitante. Si l'utilisation à court terme d'un antagoniste des récepteurs $H_2$ ne peut être évitée, NERLYNX doit être pris au moins 2 heures avant

		Lorsque NERLYNX a été administré 2 heures avant la ranitidine à raison de 150 mg deux fois par jour (administrée le matin et le soir, à environ 12 heures d'intervalle), la C <sub>max</sub> et l'ASC du nératinib ont été réduites de 40 % et de 30 %, respectivement.	l'administration de la dose du matin et 10 heures après l'administration de la dose du soir de l'antagoniste des récepteurs H <sub>2</sub> .
<b>Interactions pharmacocinétiques (médicaments dont la concentration plasmatique pourrait être influencée par NERLYNX)</b>			
Substrats de la glycoprotéine P (p. ex., digoxine, dabigatran, fexofénadine)	EC	L'utilisation de digoxine (une seule dose orale de 0,5 mg), un substrat de la P-gp, en concomitance avec de multiples doses orales de 240 mg de NERLYNX à des sujets en santé (n = 18) a fait augmenter la C <sub>max</sub> moyenne de la digoxine de 54 % et son ASC de 32 %.	Il faut faire preuve de prudence, et la surveillance de la concentration thérapeutique des substrats de la gp-P ayant un index thérapeutique étroit est recommandée.

Légende : É = étude de cas; EC = essai clinique; T = théorique

## 9.5 Interactions médicament-aliment

Le pamplemousse, le jus de pamplemousse et les produits contenant un extrait de pamplemousse peuvent faire augmenter les concentrations plasmatiques de nératinib et doivent être évités.

Une évaluation de l'effet de la nourriture a été menée chez des volontaires en santé qui ont reçu NERLYNX à 240 mg à jeun et avec un repas riche en gras (approximativement 55 % de lipides, 31 % de glucides et 14 % de protéines) ou un petit-déjeuner standard (environ 50 % de glucides, 35 % de lipides et 15 % de protéines). La prise avec un repas riche en gras a fait augmenter la C<sub>max</sub> et l'ASC<sub>inf</sub> du nératinib de 1,7 fois (IC à 90 % : 1,1- 2,7) et de 2,2 fois (IC à 90 % : 1,4-3,5), respectivement. La prise avec un petit-déjeuner standard a fait augmenter la C<sub>max</sub> et l'ASC<sub>inf</sub> de 1,2 fois (IC à 90 % : 0,97- 1,42) et de 1,1 fois (IC à 90 % : 1,02- 1,24), respectivement.

## 9.6 Interactions médicament-plante médicinale

Les interactions avec des produits à base de plantes médicinales n'ont pas été établies. Le millepertuis (*Hypericum perforatum*) est un inducteur du CYP3A4 susceptible de faire baisser la concentration plasmatique du nératinib et il doit être évité.

## 10 PHARMACOLOGIE CLINIQUE

### 10.1 Mode d'action

Le nératinib est un inhibiteur de protéines kinases qui se lie de façon irréversible au récepteur du facteur de croissance épidermique EGFR (Epidermal Growth Factor Receptor), au récepteur 2 du facteur de croissance épidermique humain HER2 (Human Epidermal Growth Factor Receptor 2) et à HER4. *In vitro*, le nératinib réduit l'autophosphorylation d'EGFR et de HER2, les voies de signalisation MAPK et AKT en aval, et a montré une activité antitumorale dans les lignées cellulaires de carcinome exprimant l'EGFR et/ou le HER2. Les métabolites du nératinib chez l'humain M3, M6, M7 et M11 ont inhibé l'activité d'EGFR, de HER2 et de HER4 *in vitro*. *In vivo*, l'administration orale de nératinib a inhibé la croissance tumorale dans des modèles de xénogreffe de souris avec des lignées cellulaires tumorales exprimant le HER2 et l'EGFR.

### 10.2 Pharmacodynamie

#### Électrophysiologie cardiaque

Les effets de NERLYNX sur les intervalles du tracé de l'ECG ont été évalués dans une étude à répartition aléatoire, contrôlée par placebo et contre traitement actif, à double insu, à dose unique, avec permutations croisées chez 60 sujets en santé. L'étude a été menée en deux parties. La partie A impliquait trois permutations croisées d'une dose unique du traitement par l'article test (240 mg de nératinib, le placebo ou 400 mg de moxifloxacine) dans des conditions non à jeun. La partie B impliquait deux permutations croisées d'une dose unique de l'article test (240 mg de nératinib ou le placebo) administrée en concomitance avec 400 mg de kétoconazole par jour dans des conditions à jeun. Les 400 mg de kétoconazole ont été administrés pendant 4 jours, à partir de la veille de l'administration du nératinib.

À la suite de l'administration de la dose unique de 240 mg du traitement par nératinib, aucun effet cliniquement significatif de celle-ci n'a été observé sur l'intervalle QTc, la durée du complexe QRS, l'intervalle PR ou la fréquence cardiaque ventriculaire, et ce, en présence ou en l'absence de l'inhibiteur du CYP3A (les 400 mg par jour de kétoconazole). La C<sub>max</sub> moyenne (ET) d'une dose unique de 240 mg de nératinib a été de 68,0 (27,0) ng/mL lorsqu'administrée seule et de 162,6 (75,0) ng/mL lorsqu'administrée avec 400 mg de kétoconazole par jour.

### 10.3 Pharmacocinétique

Le nératinib présente un profil de pharmacocinétique non linéaire caractérisé par une augmentation non proportionnelle à la dose de l'ASC sur un éventail de doses de 40 à 400 mg.

Le Tableau 15 résume les paramètres pharmacocinétiques d'une dose unique chez des sujets en santé à jeun et non à jeun.

**Tableau 15. Résumé des paramètres pharmacocinétiques de NERLYNX à la suite de l'administration de doses orales ascendantes uniques de 240 mg de NERLYNX à des sujets en santé à jeun et non à jeun : Moyenne arithmétique (+ET)**

		<b>C<sub>max</sub></b> (ng/mL)	<b>T<sub>max</sub></b> (h)	<b>t<sub>1/2</sub></b> (h)	<b>ASC<sub>0-∞</sub></b> (ng.h/mL)	<b>CL</b> (L/h/kg)	<b>Vd</b> (L/kg)
<b>Dose unique moyenne</b>	Non à jeun (riche en gras)	74,4 (20,87)	6	11 (1,84)	1 357 (386)	2,62 (0,66)	40,8 (7,86)
	À jeun	44,6 (15,0)	4	9,8 (2,97)	667 (268)	6,27 (4,63)	78,6 (36,39)

C<sub>max</sub> = concentration maximale (pic de concentration); T<sub>max</sub> = délai médian d'atteinte de la concentration maximale; T<sub>1/2</sub> = demi-vie; ASC = aire totale sous la courbe de la concentration en fonction du temps; CL/F = clairance apparente; Vd = volume de distribution apparent

**Absorption :** À la suite de l'administration d'une dose unique par voie orale, le nératinib a eu une vitesse d'absorption modérée avec un T<sub>max</sub> médian d'environ 6 heures non à jeun, comparativement à 4 heures à jeun.

Une évaluation préliminaire de l'effet de la nourriture a été menée chez des sujets en santé qui ont reçu NERLYNX à 240 mg à jeun et avec un repas riche en gras (approximativement 55 % de lipides, 31 % de glucides et 14 % de protéines) ou un petit-déjeuner standard (environ 50 % de glucides, 35 % de lipides et 15 % de protéines). La prise avec un repas riche en gras a fait augmenter la C<sub>max</sub> et l'ASC<sub>inf</sub> du nératinib de 1,7 fois (IC à 90 % : 1,1- 2,7) et de 2,2 fois (IC à 90 % : 1,4-3,5), respectivement. La prise avec un petit-déjeuner standard a fait augmenter la C<sub>max</sub> et l'ASC<sub>inf</sub> de 1,2 fois (IC à 90 % : 0,97- 1,42) et de 1,1 fois (IC à 90 % : 1,02- 1,24), respectivement.

**Distribution :** Chez les patients, à la suite de multiples doses de NERLYNX, le volume de distribution apparent moyen (%CV) à l'état d'équilibre (V<sub>ss</sub>/F) a été de 6 433 (19 %) L. *In vitro*, la liaison aux protéines du nératinib dans le plasma humain a été supérieure à 99 % et indépendante de la concentration. Le nératinib a été majoritairement lié à l'albumine sérique humaine et à la glycoprotéine acide alpha-1 humaine.

**Métabolisme :** Le nératinib est principalement métabolisé dans le foie par le CYP3A4 et, dans une moindre mesure, par la mono-oxygénase à flavine (FMO).

À la suite de l'administration orale de NERLYNX, le nératinib est le composant majoritaire dans le plasma. À l'état d'équilibre, après des doses orales quotidiennes de 240 mg de NERLYNX administrées à des sujets en santé (n = 25), les expositions systémiques (ASC) aux métabolites actifs M3, M6, M7 et M11 ont été de 15 %, 33 %, 22 % et 4 % de l'exposition systémique au nératinib (ASC), respectivement.

**Élimination :** La clairance moyenne apparente (CL/F) du nératinib à la suite de son administration par voie orale était élevée et variable (allant de 159 L/kg à 456 L/kg [2,0 à 6,3 L/h/kg]). Elle était relativement semblable pour toutes les posologies ainsi que chez les volontaires en santé et les patients atteints de cancer. La demi-vie plasmatique moyenne apparente du nératinib après l'administration de doses uniques de celui-ci a été de 17 heures chez les patients.

Dans une analyse de bilan massique chez des sujets en santé, après l'administration orale de 200 mg de NERLYNX, l'excrétion fécale représentait environ 97,1 % et l'excrétion urinaire représentait 1,13 % de la dose totale. L'excrétion a été rapide et complète, la majorité de la radioactivité (61 %) ayant été récupérée en 96 heures, et 98 % de la radioactivité, après 10 jours.

### Populations particulières et états pathologiques

- **Enfants** : Aucune étude portant sur la pharmacocinétique du nératinib n'a été menée chez des enfants de moins de 18 ans.
- **Personnes âgées** : L'âge (intervalle : 28-90 ans) n'a pas d'effet significatif sur le plan clinique sur la pharmacocinétique du nératinib chez les patients atteints de cancer selon une analyse pharmacocinétique de population.
- **Sexe** : Les analyses pharmacocinétiques de population ont révélé que le sexe des patients n'a pas un effet cliniquement significatif sur la pharmacocinétique du nératinib.
- **Origine ethnique** : Selon une analyse pharmacocinétique de population, la race des patients n'a pas un effet cliniquement significatif sur la pharmacocinétique du nératinib.
- **Insuffisance hépatique** : Le nératinib est principalement métabolisé dans le foie. Des doses uniques de 120 mg de NERLYNX ont été évaluées chez des patients non cancéreux atteints d'insuffisance hépatique chronique (n = 6 dans chacune des classes de Child-Pugh A, B et C) et chez des sujets en santé (n = 9) avec une fonction hépatique normale. Les expositions au nératinib chez les patients de classe A (insuffisance légère) et B (insuffisance modérée) de Child-Pugh ont été similaires à celles chez les volontaires en santé normaux. Chez les patients atteints d'insuffisance hépatique sévère (classe C de Child-Pugh), la  $C_{max}$  et l'ASC ont augmenté de 273 % et de 281 %, respectivement, comparativement aux sujets témoins en santé.
- **Insuffisance rénale** : Dans une analyse pharmacocinétique de population, aucun lien n'a été observé entre la clairance de NERLYNX chez 593 sujets (393 patients et 200 volontaires en santé) et la fonction rénale mesurée à l'aide de la clairance de la créatinine, laquelle allait de 30,6 à 213 mL/min/1,73 m<sup>2</sup> dans la population de l'analyse. Cette population incluait 179 sujets atteints d'insuffisance rénale légère (30 à < 60 mL/min/1,73 m<sup>2</sup>) et 37 sujets atteints d'insuffisance rénale modérée (60 à < 90 mL/min/1,73 m<sup>2</sup>). NERLYNX n'a pas été étudié chez les patients atteints d'insuffisance rénale sévère (< 30 mL/min/1,73 m<sup>2</sup>).

Il n'y a eu aucune étude de pharmacocinétique menée spécifiquement chez des patients atteints d'insuffisance rénale ou chez des patients sous hémodialyse.

## **11 ENTREPOSAGE, STABILITÉ ET TRAITEMENT**

Entreposer à une température de 15 à 25°C. Garder le flacon hermétiquement fermé.  
Conserver le produit dans son emballage d'origine pour le protéger de l'humidité.  
Conserver dans un endroit sûr hors de la portée et de la vue des enfants.

## **12 INSTRUCTIONS PARTICULIÈRES DE MANIPULATION**

Toute quantité de produit inutilisée ou déchet doit être jeté selon les exigences locales.



## PARTIE II : INFORMATION SCIENTIFIQUE

### 13 INFORMATION PHARMACEUTIQUE

#### Substance pharmaceutique

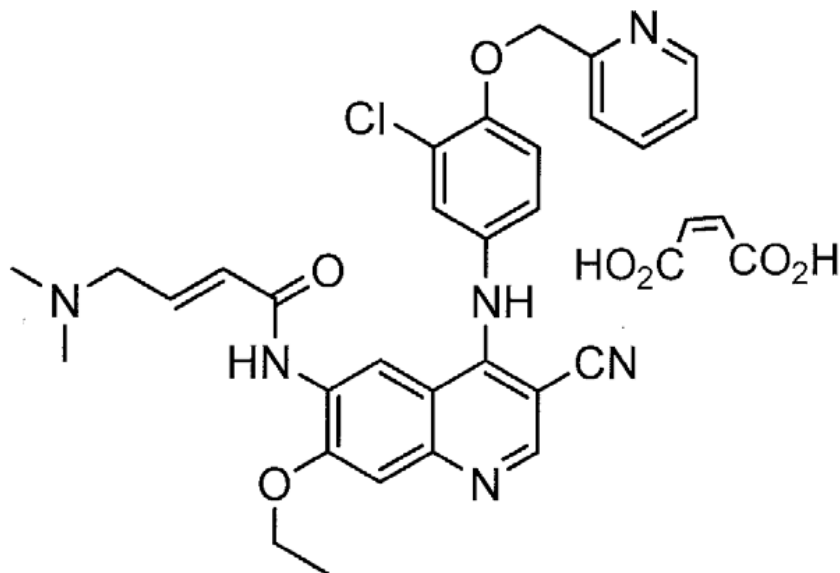
Nom propre/Nom commun : Maléate de nératinib

Nom chimique : (E)-N-{4-[3-chloro-4-(pyridin-2-yl méthoxy)anilino]-3-cyano-7-éthoxyquinolin-6-yl}-4-(diméthylamino)but-2-énamide maléate

Formule moléculaire :  $C_{30}H_{29}ClN_6O_3 \cdot C_4H_4O_4$

Masse moléculaire : 673,11

Formule de structure :



Propriétés physicochimiques : Le maléate de nératinib est une poudre blanc cassé à jaune avec un point de fusion à environ 201 °C, fusion qui est immédiatement suivie d'une décomposition. La solubilité du maléate de nératinib augmente considérablement dans un pH acide. La solubilité aqueuse maximale du maléate de nératinib est de 32,90 mg/mL à un pH de 1,2 et elle devient négligeable (0,08 mg/mL ou moins) à un pH d'environ 5,0 et supérieur.

## 14 ESSAIS CLINIQUES

### 14.1 Essais cliniques par indication

#### Traitement adjuvant prolongé du cancer du sein au stade précoce

Tableau 16. Résumé des caractéristiques démographiques des patientes dans les essais cliniques pour le cancer du sein au stade précoce

N° d'étude	Conception de l'étude	Posologie, voie d'administration et durée	Nombre de sujets (n)	Âge médian (tranche)	Sexe
ExteNET	Étude randomisée, à double insu et contrôlée par placebo chez des patientes atteintes d'un cancer du sein HER2 positif de stade précoce	NERLYNX à 240 mg une fois par jour Placebo une fois par jour	2840	52 (23-83)	F: 100%

#### Conception de l'essai ExteNET et caractéristiques démographiques de l'étude

L'innocuité et l'efficacité de NERLYNX ont été évaluées dans une étude multicentrique, à répartition aléatoire, à double insu et contrôlée par placebo chez des femmes atteintes de cancer du sein HER2-positif au stade précoce, qui avaient précédemment reçu un traitement adjuvant à base de trastuzumab (ExteNET).

Un total de 2 840 femmes atteintes d'un cancer du sein HER2-positif au stade précoce ont été réparties aléatoirement pour recevoir NERLYNX (n = 1 420) ou un placebo (n = 1 420). La répartition aléatoire a été stratifiée en fonction des facteurs suivants : statut des récepteurs hormonaux, statut ganglionnaire (0, 1-3 vs 4 ganglions positifs ou plus) et selon que le traitement antérieur par trastuzumab avait été administré de façon séquentielle ou concomitante avec la chimiothérapie. NERLYNX à 240 mg ou un placebo ont été administrés par voie orale, une fois par jour, pendant un an. La durée médiane du traitement a été de 11,6 mois dans le groupe recevant NERLYNX comparativement à 11,8 mois dans le groupe recevant le placebo. Les patientes présentant un cancer à récepteurs hormonaux positifs (défini comme un cancer ER-positif et/ou PgR-positif) ont reçu une endocrinothérapie concomitante.

Les données démographiques des patientes et les caractéristiques de la maladie étaient équilibrées entre les groupes de traitement. Dans l'ensemble, les patientes avaient un âge médian de 52 ans (intervalle de 23 à 83 ans); 12 % des patientes étaient âgées de 65 ans ou plus. La majorité des patientes étaient de race blanche (81 %), et la plupart (92 %) avaient un indice de performance ECOG de 0. Cinquante-sept pour cent (57 %) des patientes avaient une maladie positive pour les récepteurs hormonaux. Au moment du diagnostic initial, 24 % des patientes avaient un statut négatif pour l'atteinte ganglionnaire, 47 % avaient un à trois ganglions positifs et 30 % avaient quatre ganglions positifs ou plus. Dix pour cent (10 %) des patientes avaient un cancer de stade I, 41 % avaient un cancer de stade II, 31 % avaient un cancer de stade III et le stade du cancer de 18 % d'entre elles était inconnu. Le temps médian écoulé entre le moment du diagnostic et la répartition aléatoire était de 22,1 mois.

Vingt-cinq pour cent (25 %) des patientes avait précédemment reçu un traitement néoadjuvant et 17 % ont entrepris un traitement par trastuzumab dans le contexte néoadjuvant. La majorité des patientes (81 %) avaient été admises dans l'année suivant la fin de leur traitement adjuvant à base de trastuzumab. Le temps médian écoulé entre le dernier traitement adjuvant par le trastuzumab et la répartition aléatoire était de 4,4 mois dans le groupe traité par NERLYNX, comparativement à 4,6 mois dans le groupe recevant le placebo.

### Résultats de l'étude ExteNET

Le critère d'efficacité principal était la survie sans maladie invasive ou iDFS (invasive disease-free survival) après 24 mois, définie comme le temps écoulé depuis la répartition aléatoire à la première survenue d'une récurrence d'une tumeur invasive (cancer du sein local/régional, ipsilatéral ou controlatéral), la récurrence à distance, ou la mortalité de toute cause. Les critères d'évaluation secondaires de l'étude étaient la survie sans maladie, y compris le carcinome canalaire *in situ* (SSM-CCIS), la survie sans maladie à distance (SSMD), le temps écoulé avant la récurrence à distance ou TTDR (time to distant recurrence) et l'incidence cumulative de récurrence dans le système nerveux central (SNC).

L'analyse principale des résultats pour l'efficacité dans la population en ITT de l'étude ExteNET est résumée dans le Tableau 17 et dans un graphique de Kaplan-Meier (K-M) à la Figure 1. L'analyse principale a révélé que l'utilisation de NERLYNX avait réduit de 34 % (RR = 0,66 avec un IC à 95 % [0,49; 0,90], valeur p bilatérale = 0,008) le risque de récurrence d'un cancer invasif ou de décès après 24 mois dans la population en ITT par rapport à celui associé à l'utilisation du placebo.

Selon l'analyse principale des critères d'évaluation secondaires, l'utilisation de NERLYNX a réduit de 39 % le risque d'événements de la SSM-CCIS par rapport à celle du placebo. Une tendance à l'allongement de la SSMD et du TTDR a été observée chez les patients traités par NERLYNX (Tableau 17). Les sièges de récurrences à distance, considérées comme des événements de la SSMD, les plus fréquents chez les patients traités par NERLYNX ont été les os, suivis du foie et du cerveau.

**Tableau 17. Analyses principales de l'efficacité après 24 mois – population en ITT**

Critère d'évaluation	Patients ayant présenté un ou des événements (%)		Taux de survie sans événement estimés après deux ans <sup>1</sup> (%)		Rapport des risques instantanés (IC à 95 %) <sup>2</sup>	Valeur p <sup>3</sup>
	NERLYNX (n = 1 420)	Placebo (n = 1 420)	NERLYNX (n = 1 420)	Placebo (n = 1 420)		
Survie sans maladie invasive (iDFS)	4,7	7,5	94,2	91,9	0,66 (0,49, 0,90)	0,008
Survie sans maladie, y compris le carcinome canalaire <i>in situ</i> (SSM-CCIS)	4,7	8	94,2	91,3	0,61 (0,45, 0,83)	0,001
Survie sans maladie à distance (SSMD)	3,8	5,4	95,3	94,0	0,74 (0,52, 1,05)	0,094
Temps écoulé avant la récurrence à distance (TTDR)	3,7	5,3	95,5	94,2	0,73 (0,51, 1,04)	0,087
Incidence cumulative de récurrence dans le SNC	0,8	1,1	0,92	1,16	–	0,548

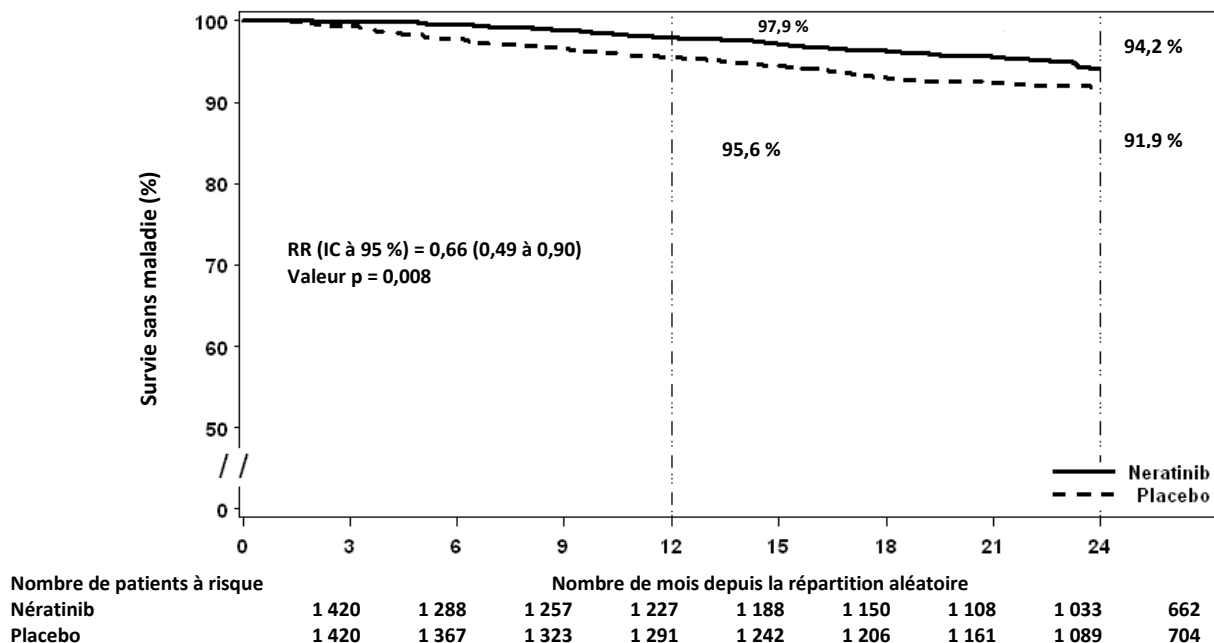
SNC = système nerveux central.

<sup>1</sup> Taux de survie sans événement pour tous les critères d'évaluation, à l'exception des récurrences dans le SNC pour laquelle une incidence cumulative a été signalée.

<sup>2</sup> Stratifié en fonction du traitement antérieur par le trastuzumab (concomitant vs séquentiel), du statut ganglionnaire (0-3 ganglions positifs vs ≥ 4 ganglions positifs) et du statut ER/PR (positif vs négatif).

<sup>3</sup> Test de Mantel-Haenszel bilatéral stratifié

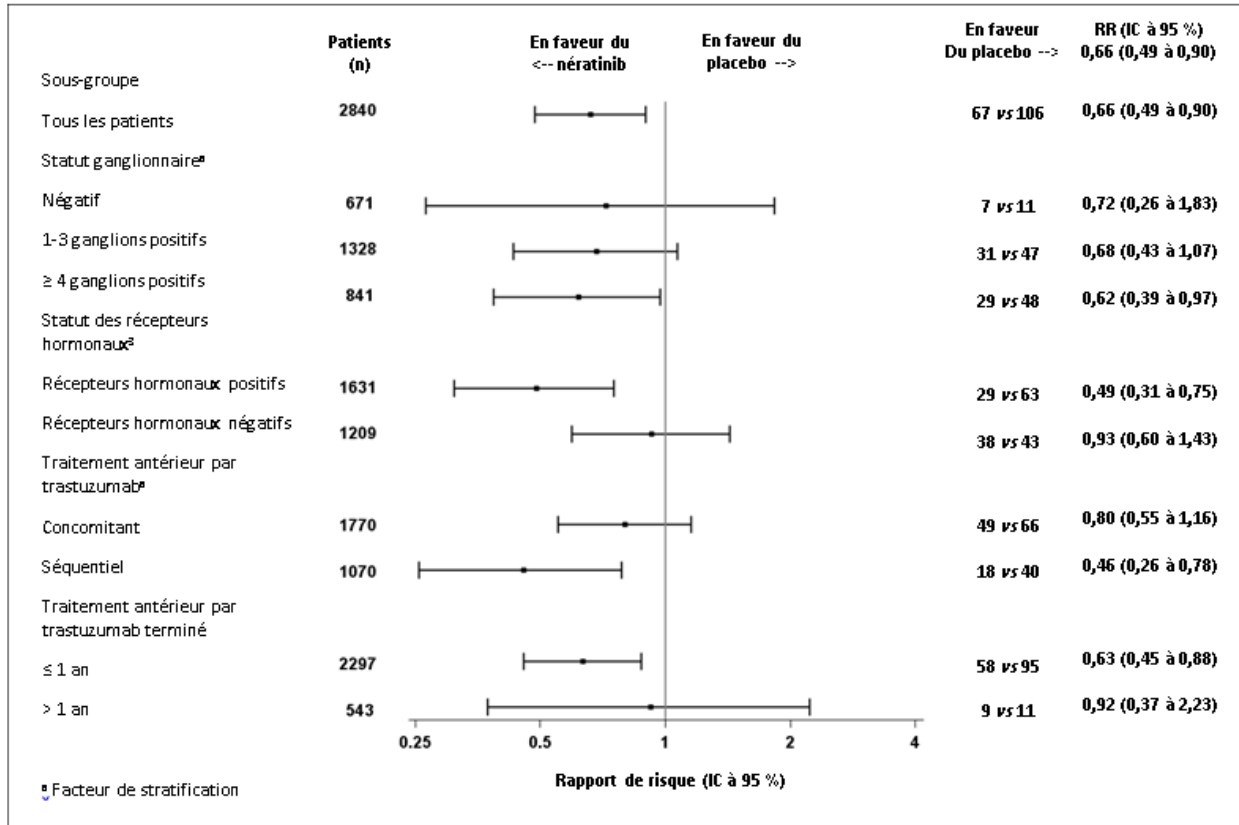
**Figure 1. Analyse principale des estimations de l'iDFS selon Kaplan-Meier après 24 mois – population en ITT**



Des analyses de sous-groupes préspecifiés ont été effectuées pour les trois facteurs de stratification utilisés lors de la répartition aléatoire (RH positif vs RH négatif; atteinte ganglionnaire; traitement antérieur par le trastuzumab administré de façon séquentielle vs concomitante avec la chimiothérapie) ainsi que pour le temps écoulé depuis la fin du traitement par trastuzumab ( $\leq 1$  vs  $> 1$  an).

Un graphique en forêt des analyses de sous-groupes de l'iDFS pour la population en ITT est présenté à la Figure 2. Dans la plupart des sous-groupes analysés, l'effet du traitement était en faveur de NERLYNX. Cependant, l'efficacité de NERLYNX (versus le placebo) n'a pas été démontrée chez les patients atteints d'un cancer à récepteurs hormonaux négatifs ( $n = 604$  et  $605$ , respectivement); le rapport des risques instantanés pour l'iDFS après 24 mois était de  $0,93$  (IC à 95 %  $[0,60; 1,43]$ ,  $p = 0,365$ ). L'efficacité de NERLYNX (versus le placebo) n'était pas non plus significativement différente chez les patientes ayant été réparties aléatoirement plus d'un an après la fin d'un traitement adjuvant à base de trastuzumab ( $n = 268$  et  $275$ , respectivement). Le rapport des risques instantanés pour l'iDFS après 24 mois était de  $0,92$  (IC à 95 %  $[0,37; 2,23]$ ,  $p = 0,430$ ) dans cette population.

**Figure 2. Graphique en forêt des analyses de sous-groupes de l'iDFS – population en ITT**



Dans une analyse de sous-groupe exploratoire pour les patientes présentant un cancer à récepteurs hormonaux positifs et ayant terminé un traitement adjuvant à base de trastuzumab moins d'un an auparavant, le rapport des risques instantanés pour la survie sans maladie invasive était de 0,49 (IC à 95 % : 0,30; 0,78). Le taux de survie sans événement estimé après deux ans était de 95,3 % dans le groupe recevant NERLYNX et de 90,8 % dans le groupe recevant le placebo, avec une différence entre les taux de 4,5 %.

Environ 75 % de la population en ITT a redonné son consentement pour le suivi à 5 ans. Les observations pour lesquelles des données manquaient ont été censurées à la dernière date d'évaluation. Cette analyse exploratoire semble montrer que les résultats en matière d'iDFS à 5 ans correspondent aux résultats en matière d'iDFS à 2 ans observés dans l'essai ExteNET.

## Cancer du sein métastatique

**Tableau 18. Résumé des caractéristiques démographiques des patients dans les essais cliniques pour le cancer du sein métastatique**

N° d'étude	Conception de l'étude	Posologie, voie d'administration et durée	Nombre de sujets (n)	Âge médian (tranche)	Sexe
NALA	Étude randomisée, ouverte et contrôlée par l'actif chez des patients atteints d'un cancer du sein HER2 positif métastatique, précédemment traité	NERLYNX à 240 mg une fois par jour par voie orale + capécitabine à 1500 mg/m <sup>2</sup> aux jours 1-14 d'un cycle de 21 jours  Lapatinib à 1250 mg une fois par jour par voie orale + capécitabine à 2000 mg/m <sup>2</sup> aux jours 1 à 14 d'un cycle de 21 jours	621	55 (25-84)	F: 99.5% M: 0.5%

### Conception de l'essai NALA et caractéristiques démographiques de l'étude

L'innocuité et l'efficacité de NERLYNX en association avec la capécitabine ont été évaluées dans une étude multicentrique, à répartition aléatoire, ouverte chez des patients atteints d'un cancer du sein HER2-positif métastatique qui avaient précédemment reçu au moins deux schémas thérapeutiques ciblant les protéines HER2 dans le cadre du traitement d'un cancer métastatique (NALA).

Un total de 621 patients atteints d'un cancer du sein métastatique ont été répartis aléatoirement (1:1) pour recevoir NERLYNX en association avec la capécitabine ou le lapatinib en association avec la capécitabine. La répartition aléatoire a été stratifiée en fonction des facteurs suivants : nombre de schémas thérapeutiques ciblant le HER2 reçus antérieurement dans le cadre du traitement d'un cancer métastatique, région géographique, maladie viscérale vs non viscérale seulement, et statut des récepteurs hormonaux. NERLYNX à 240 mg a été administré par voie orale une fois par jour aux jours 1 à 21 de chaque cycle de traitement de 21 jours en association avec la capécitabine à une dose totale quotidienne de 1 500 mg/m<sup>2</sup> divisée également en deux doses de 750 mg/m<sup>2</sup>, aux jours 1 à 14 de chaque cycle de 21 jours (n = 307). Le lapatinib à 1 250 mg a été administré par voie orale, une fois par jour, aux jours 1 à 21 de chaque cycle de 21 jours en association avec la capécitabine à une dose totale quotidienne de 2 000 mg/m<sup>2</sup> divisée également en deux doses de 1 000 mg/m<sup>2</sup> aux jours 1 à 14 de chaque cycle de 21 jours (n = 314). Les patients ont été traités jusqu'à la progression de la maladie ou jusqu'à l'apparition d'une toxicité intolérable. La durée médiane du traitement était de 5,7 mois dans le groupe recevant NERLYNX en association avec la capécitabine comparativement à 4,4 mois dans le groupe recevant le lapatinib en association avec la capécitabine.

L'expression de HER2 était fondée sur des examens réalisés sur des échantillons de tissus archivés dans un laboratoire central avant l'inscription des patients à l'étude. La positivité de HER2 était définie comme un résultat d'immunohistochimie (IHC) de HER2 de 3+ ou de 2+ avec un résultat positif à l'analyse confirmatoire d'hybridation *in situ* (ISH).

Les patients qui avaient déjà reçu de la capécitabine, du nératinib, du lapatinib ou d'autres types d'inhibiteurs de la tyrosine-kinase (ITK) ciblant le HER2 et qui avaient des métastases cérébrales symptomatiques ou instables étaient exclus de l'étude. L'administration concomitante d'une endocrinothérapie n'était pas permise au cours de l'étude NALA.

Les données démographiques des patients et les caractéristiques de la maladie étaient équilibrées entre les groupes de traitement. Dans l'ensemble, les patients avaient un âge médian de 55 ans (intervalle de 25 à 84 ans); 21 % des patients étaient âgés de 65 ans ou plus. Environ la moitié (57 %) des patients étaient de race blanche; 54 % avaient un indice de performance ECOG de 0 et 46 %, de 1. Cinquante-neuf pour cent (59 %) des patients avaient une maladie positive pour les récepteurs hormonaux. Au moment du diagnostic initial, 69 % des patients avaient reçu antérieurement deux schémas thérapeutiques ciblant le HER2 et 31 % en avaient reçu trois ou plus (99,7 % ont reçu le trastuzumab; 41,7 % ont reçu le pertuzumab; 54,3 % ont reçu le T-DM1; 34,6 % ont reçu le trastuzumab, le pertuzumab et le T-DM1). 81 % étaient atteints d'une maladie viscérale, et 19 %, d'une maladie non viscérale seulement. Les patients présentant des métastases cérébrales asymptomatiques ou stables (16 %) ont été inclus dans l'étude NALA. Le temps médian écoulé entre le moment du diagnostic et la répartition aléatoire était de 3,4 ans.

## Résultats de l'étude NALA

L'étude comptait deux co-critères d'évaluation principaux : la survie sans progression (SSP) attestée de façon indépendante et la survie globale (SG); seul un des deux critères devait être rempli pour considérer un résultat comme positif.

Le co-critère d'évaluation de SSP attestée de façon centralisée était défini comme le délai entre la date de la répartition aléatoire jusqu'au premier jour où l'on a enregistré une récurrence, une progression de la maladie (selon la version 1.1 des critères RECIST) ou le décès du patient, toutes causes confondues. Le co-critère d'évaluation de SG était défini comme le délai entre le moment de la répartition aléatoire et le décès du patient, toutes causes confondues. Les critères d'évaluation secondaires de l'étude comprenaient les suivants : taux de réponse objective (TRO), durée de la réponse (DR) et délai avant intervention dans les cas de maladie du système nerveux central (SNC) métastatique symptomatique.

Les résultats concernant la SSP évaluée de façon centralisée de la population en ITT de l'étude NALA sont résumés dans le Tableau 19, et les graphiques de Kaplan-Meier (K-M) portant sur la SSP et la SG sont présentés dans la Figure 3 et la Figure 6, respectivement. L'analyse principale des résultats de SSP a démontré que l'utilisation de NERLYNX en association avec la capécitabine a réduit de façon significative le risque de progression de la maladie ou de décès de 24 % (RR : 0,76; IC à 95 % : 0,63, 0,93; p = 0,0059) comparativement au groupe recevant du lapatinib en association avec de la capécitabine. La SSP médiane était de 5,6 mois (IC à 95 % : 4,9, 6,9) dans le groupe recevant NERLYNX en association avec la capécitabine comparativement à 5,5 mois (IC à 95 % : 4,3, 5,6) dans le groupe recevant le lapatinib en association avec la capécitabine. Quant à la SG, le RR stratifié pour le groupe



recevant NERLYNX en association avec la capécitabine était de 0,88 (IC à 95 % : 0,72, 1,07; p = 0,2086).

**Tableau 19. Résultats relatifs à l'efficacité – Étude NALA (population en ITT)**

	<b>NERLYNX en association avec la capécitabine (n = 307)</b>	<b>Lapatinib en association avec la capécitabine (n = 314)</b>
<b>Survie sans progression (SSP)<sup>1</sup></b>		
Nombre d'événements (%)	210 (68,4)	223 (71,0)
SSP médiane, en mois (IC à 95 %)	5,6 (4,9, 6,9)	5,5 (4,3, 5,6)
RR (IC à 95 %)*	0,76 (0,63, 0,93)	
Valeur p <sup>†</sup>	0,0059	
Taux de SSP à 12 mois, en % (IC à 95 %) <sup>α</sup>	29 (23, 35)	15 (10, 20)
Taux de SSP à 24 mois, en % (IC à 95 %) <sup>‡,α</sup>	12 (7, 18)	3 (1, 8)
<b>Survie globale (SG)<sup>2</sup></b>		
Nombre d'événements (%)	192 (62,5)	218 (69,4)
SG médiane, en mois (IC à 95 %)	21,0 (17,7, 23,5)	18,7 (15,5, 21,2)
RR (IC à 95 %)*	0,88 (0,72, 1,07)	
Valeur p <sup>†</sup>	0,2086	
<b>Incidence cumulative des interventions pour une maladie du SNC symptomatique métastatique<sup>2</sup></b>		
Incidence cumulative globale (IC à 95 %)	22,8 (15,5, 30,9)	29,2 (22,5, 36,1)
<b>Taux de réponse objective (TRO)<sup>1</sup></b>		
TRO, en % (IC à 95 %)	32,8 (27,1, 38,9)	26,7 (21,5, 32,4)
Réponse complète (RC)	1 (0,4)	0 (0,0)
Réponse partielle (RP)	83 (32,4)	72 (26,7)
<b>Durée de la réponse (DR)<sup>1</sup></b>		
DR médiane, en mois (IC à 95 %)	8,5 (5,6, 11,2)	5,6 (4,2, 6,4)

IC = intervalle de confiance; RR = rapport de risque; SNC = système nerveux central

\* Le rapport de risque est présenté comme NERLYNX en association avec la capécitabine (N+C) vs lapatinib en association avec la capécitabine (L+C) à partir du modèle stratifié des risques proportionnels de Cox.

† Test logarithmique par rangs (stratifiés).

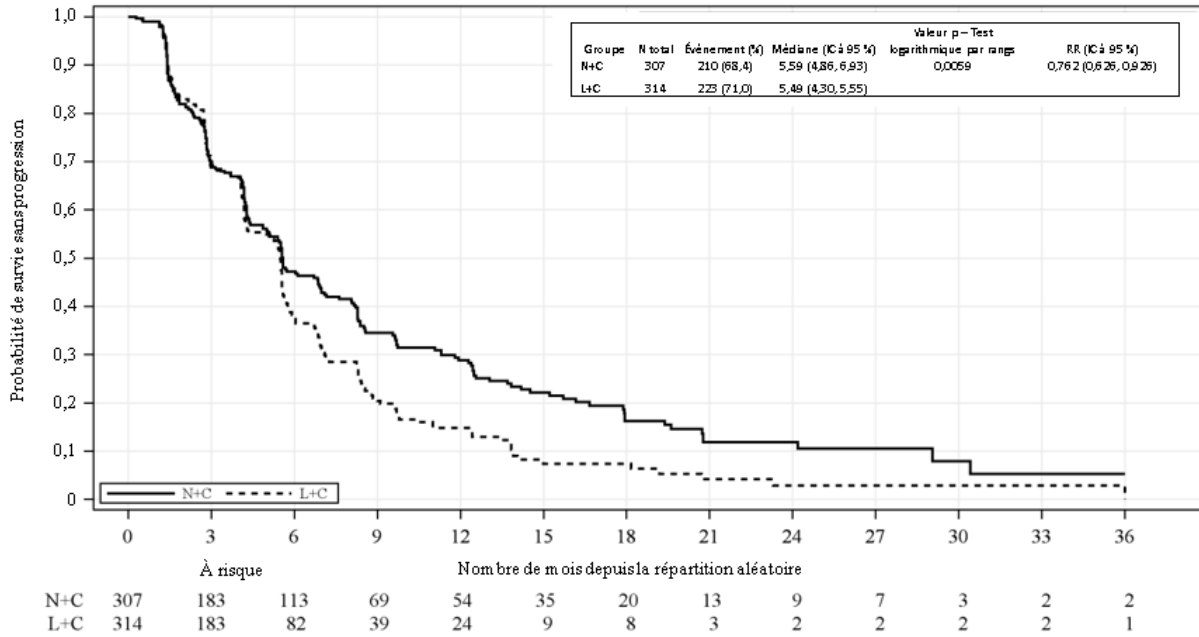
‡ Au total, 11 patients participaient toujours à l'étude à 24 mois : 9 dans le groupe recevant N+C, et 2 dans le groupe recevant L+C.

α Analyse exploratoire.

1 Évaluation centralisée.

2 Évaluation locale.

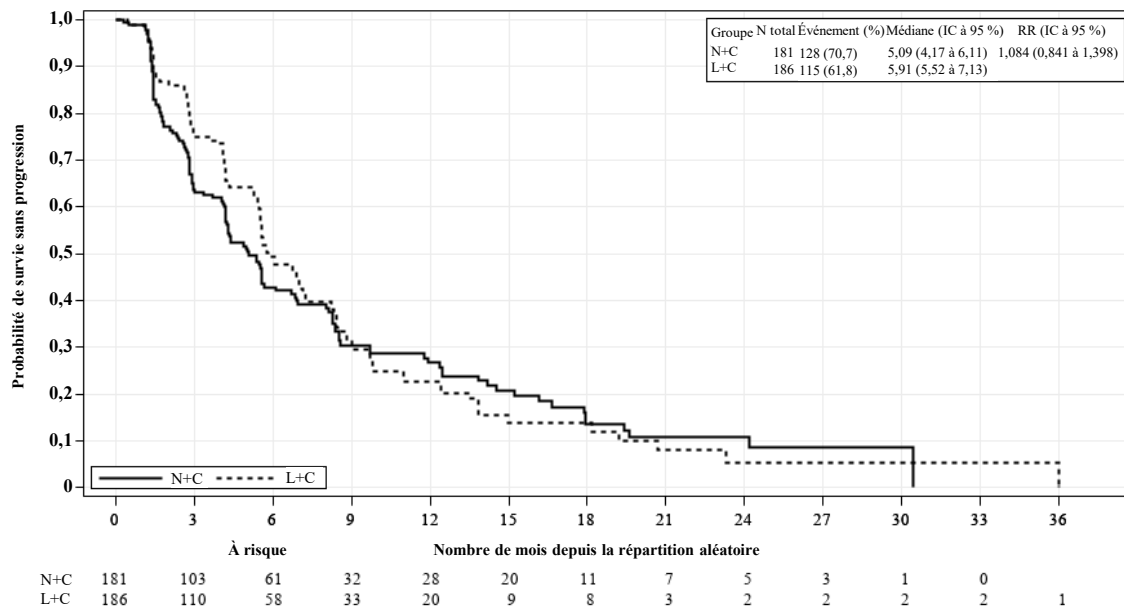
**Figure 3. Survie sans progression (évaluation centralisée, population en ITT) selon Kaplan-Meier**



IC = intervalle de confiance; ITT = intention de traiter; L+C = lapatinib en association avec la capécitabine; N+C = nélatinib en association avec la capécitabine; RR = rapport de risque.  
 Le test logarithmique par rangs et le modèle de Cox étaient stratifiés selon les facteurs de stratification de la répartition aléatoire suivants : statut des récepteurs hormonaux, nombre de schémas thérapeutiques ciblant le HER2 reçus antérieurement dans le cadre du traitement d'un cancer métastatique, et siège de la maladie viscérale ou non viscérale seulement.

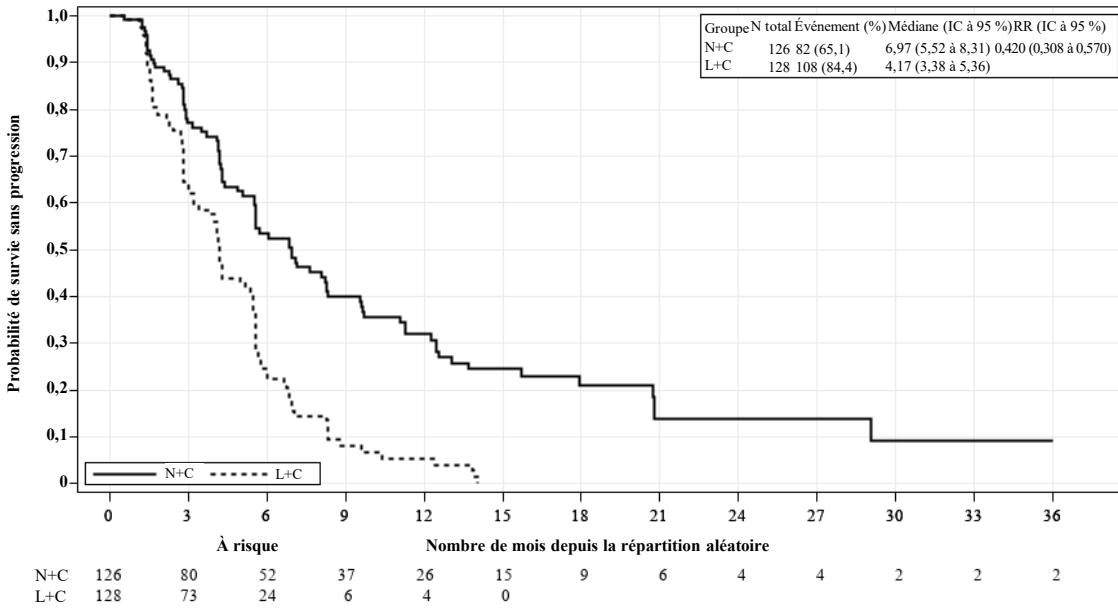
Dans la plupart des sous-groupes analysés, l'effet du traitement était en faveur de NERLYNX administré en association avec la capécitabine. Cependant, une interaction statistiquement significative ( $p < 0,001$ ) a été mise en évidence dans l'analyse des sous-groupes sur le plan de la SSP définie par le statut des récepteurs hormonaux. L'effet du traitement dans la population globale était essentiellement démontré chez les patients dont le cancer du sein n'exprimait pas de récepteurs hormonaux. Les analyses de sous-groupes, par statut des récepteurs hormonaux et courbes Kaplan-Meier respectives, sont présentées aux Figures 4 et 5.

**Figure 4. Survie sans progression (évaluation centralisée, population en ITT, sous-groupe : patients atteints d'un cancer du sein exprimant des récepteurs hormonaux) selon Kaplan-Meier**



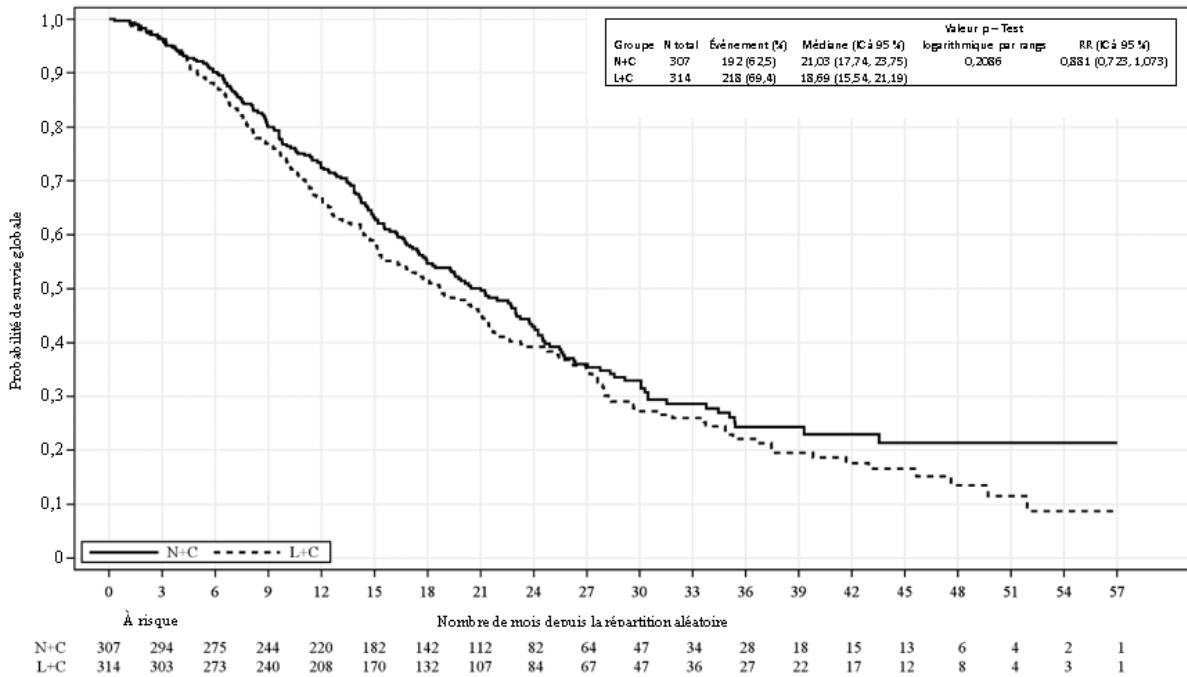
IC = intervalle de confiance; ITT = intention de traiter; L+C = lapatinib en association avec la capécitabine; N+C = nératinib en association avec la capécitabine; RR = rapport de risque.

**Figure 5. Survie sans progression (évaluation centralisée, population en ITT, sous-groupe : patients atteints d'un cancer du sein n'exprimant pas de récepteurs hormonaux) selon Kaplan-Meier**



IC = intervalle de confiance; ITT = intention de traiter; L+C = lapatinib en association avec la capécitabine; N+C = nélatinib en association avec la capécitabine; RR = rapport de risque.

**Figure 6. Survie globale (population en ITT) selon Kaplan-Meier**



IC = intervalle de confiance; ITT = intention de traiter; L+C = lapatinib en association avec la capécitabine; N+C = nélatinib en association avec la capécitabine; RR = rapport de risque.

D'après l'analyse de la SG dans les sous-groupes, les rapports de risque (groupe ayant reçu NERLYNX en association avec la capécitabine vs groupe ayant reçu le lapatinib en association avec la capécitabine) étaient respectivement de 0,94 (IC à 95 % : 0,72, 1,22) et de 0,76 (IC à 95 % : 0,57, 1,01) dans les cas de cancer du sein exprimant des récepteurs hormonaux et dans les cas de cancer du sein n'en exprimant pas.

## 15 MICROBIOLOGIE

Aucune information microbiologique n'est requise pour ce produit pharmaceutique.

## 16 TOXICOLOGIE NON CLINIQUE

### Toxicologie générale :

Du nératinib a été administré par voie orale à des rats à des doses de 3, 10 et 30 mg/kg/jour pendant 26 semaines. Des effets liés au nératinib ont été observés chez les rats au niveau du foie (vacuolisation des cellules épithéliales biliaires du foie) et de la peau (inflammation) des rats à la dose de 30 mg/kg/jour; au niveau du tractus intestinal (dilatation luminale du duodénum et de l'iléon, inflammation cellulaire mixte du cæcum et abcès en crypte cæcaux, atrophie villositaire de l'iléon, inflammation cellulaire mixte du côlon) aux doses de  $\geq 10$  mg/kg/jour; au niveau des glandes mammaires (atrophie) chez les mâles et des ganglions lymphatiques (plasmocytose, histiocytose sinusale) aux doses de  $\geq 3$  mg/kg/jour. Un rétablissement complet ou partiel a été observé dans tous les organes cibles après une période de rétablissement de 28 jours. Selon la comparaison de l'ASC effectuée, la dose de 3 mg/kg/jour chez le rat équivaut à environ 5 fois la dose maximale recommandée chez l'humain de 240 mg/jour.

Du nératinib a été administré par voie orale à des beagles mâles et femelles pendant au moins 39 semaines consécutives à des niveaux de dose de 0,5, 2 et 6 mg/kg/jour (jusqu'à 0,8 fois l'ASC des patients recevant la dose recommandée de 240 mg/kg/jour). Des changements microscopiques liés au nératinib ont été observés chez les chiens au niveau de la papille duodénale (histiocytose) à la dose de 6 mg/kg/jour ainsi qu'au niveau de la vésicule biliaire (hyperplasie mucineuse, inflammation lymphohistiocytaire), des nœuds lymphatiques mésentériques (érythrocytose sinusale) et des testicules (hyperplasie tubulaire) aux doses de  $\geq 0,5$  mg/kg/jour. Selon la comparaison de l'ASC effectuée, la dose de 0,5 mg/kg/jour chez le chien équivaut à environ 0,05 fois la dose maximale recommandée chez l'humain de 240 mg/jour.

### Cancérogénicité :

Dans une étude de 6 mois sur des souris transgéniques Tg.rasH2, le nératinib ne s'est pas révélé carcinogène, et ce, à des doses orales allant jusqu'à 50 mg/kg/jour chez les mâles et 125 mg/kg/jour chez les femelles (environ 10-33 fois l'ASC chez les patients recevant la dose recommandée de 240 mg/jour). De même, le nératinib ne s'est pas révélé carcinogène à des doses orales allant jusqu'à 10 mg/kg/jour (environ 22-35 fois l'ASC chez les patients recevant la dose recommandée de 240 mg/jour) lors d'une étude de 2 ans sur des rats.

### Génotoxicité :

Le nératinib et ses métabolites M3, M6, M7 et M11 n'ont pas été mutagènes dans un test *in vitro* de mutation bactérienne inverse (AMES), ni clastogènes dans un test *in vitro* d'aberration chromosomique sur des lymphocytes humains. Le nératinib et son métabolite M3 n'ont pas été clastogènes dans un test *in vivo* des micronoyaux de la moelle osseuse de rats.

### **Toxicologie pour la reproduction et le développement :**

Dans une étude de fertilité menée sur des rats, l'administration de nératinib à des doses allant jusqu'à 12 mg/kg/jour (environ 0,5 fois la dose maximale recommandée chez les patients de 240 mg/jour, proportionnellement à la surface corporelle en mg/m<sup>2</sup>) aux mâles comme aux femelles n'a eu aucun effet sur l'accouplement ou la capacité des rates à devenir enceintes. Dans des études sur la toxicité de doses répétées menées sur des chiens, dans lesquelles le nératinib était administré par voie orale quotidiennement pour une durée allant jusqu'à 39 semaines, une hypoplasie tubulaire des testicules a été observée à des doses  $\geq 0,5$  mg/kg/jour. Cette observation a été faite à des ASC qui étaient environ 0,05 fois l'ASC chez les patients à la dose maximale recommandée de 240 mg.

Dans une étude de la fertilité et du développement embryonnaire précoce chez des rates, le nératinib a été administré par voie orale pendant 15 jours avant l'accouplement et jusqu'au jour 7 de la grossesse, ce qui n'a pas été associé à une toxicité pour les embryons à des doses allant jusqu'à 12 mg/kg/jour en présence d'une toxicité pour la mère. Une dose de 12 mg/kg/jour chez le rat représente environ 0,5 fois la dose maximale recommandée de 240 mg/jour chez les patients, proportionnellement à la surface corporelle en mg/m<sup>2</sup>.

Dans une étude sur le développement embryofœtal chez le rat, des rates gravides ont reçu des doses orales de nératinib allant jusqu'à 15 mg/kg/jour pendant la période de l'organogenèse. Aucun effet sur le développement embryofœtal ou la survie n'a été observé. Une toxicité pour la mère a été manifeste à la dose de 15 mg/kg/jour (environ 0,6 fois l'ASC chez les patients recevant la dose maximale recommandée de 240 mg/jour).

Dans une étude sur le développement embryofœtal chez le lapin, des lapines gravides ont reçu des doses orales de nératinib allant jusqu'à 9 mg/kg/jour pendant la période de l'organogenèse. L'administration du nératinib à des doses  $\geq 6$  mg/kg/jour a été associée à une toxicité pour la mère, à des avortements et à une mortalité embryofœtale (augmentation des résorptions). L'administration du nératinib a été associée à une augmentation de l'incidence d'anomalies congénitales externes macroscopiques (tête bombée), des tissus mous (dilatation des ventricules cérébraux et communication interventriculaire), et squelettiques (fontanelles antérieures malformées et fontanelles antérieures et/ou postérieures élargies) à des doses  $\geq 3$  mg/kg/jour. L'ASC<sub>(0-t)</sub> aux doses de 6 mg/kg/jour et de 9 mg/kg/jour chez les lapins a respectivement été d'environ 0,5 et 0,8 fois l'ASC chez les patients recevant la dose maximale recommandée de 240 mg/jour.

Dans une étude du développement périnatal et postnatal chez le rat, l'administration orale de nératinib du jour 7 de la gestation jusqu'au jour 20 de la lactation a été toxique pour la mère à des doses  $\geq 10$  mg/kg/jour (environ 0,4 fois la dose maximale recommandée de 240 mg/jour chez les patients, proportionnellement à la surface corporelle en mg/m<sup>2</sup>), entraînant notamment des pertes de poids, des prises de poids et des effets sur la consommation de nourriture. Des effets sur la mémoire à long terme ont été observés dans la progéniture mâle à des doses administrées à la mère de  $\geq 5$  mg/kg/jour (environ 0,2 fois la dose maximale recommandée de 240 mg/jour chez les patients, proportionnellement à la surface corporelle en mg/m<sup>2</sup>).

## RENSEIGNEMENTS SUR LE MÉDICAMENT POUR LE PATIENT

### LISEZ CE DOCUMENT POUR ASSURER UNE UTILISATION SÉCURITAIRE ET EFFICACE DE VOTRE MÉDICAMENT

#### PrNERLYNX<sup>MD</sup>

Comprimés de nératinib

Lisez ce qui suit attentivement avant de prendre **NERLYNX** et lors de chaque renouvellement de prescription. L'information présentée ici est un résumé et ne couvre pas tout ce qui a trait à ce médicament. Discutez de votre état de santé et de votre traitement avec votre professionnel de la santé et demandez-lui s'il possède de nouveaux renseignements au sujet de **NERLYNX**.

Pour traiter le cancer du sein dont vous êtes atteint(e), **NERLYNX** pourrait être utilisé en association avec un autre médicament (capécitabine). Si tel est le cas, lisez aussi le feuillet destiné aux patients accompagnant cet autre médicament.

#### **Pourquoi NERLYNX est-il utilisé?**

NERLYNX est utilisé dans le traitement du cancer du sein.

Il est utilisé seul pour traiter des femmes adultes qui présentent un cancer du sein au stade précoce lorsque :

- les cellules cancéreuses produisent une quantité plus grande de protéines HER2;
- les cellules cancéreuses sont sensibles aux hormones féminines.

Ces patients doivent avoir reçu un traitement par le trastuzumab au cours des 12 mois précédents.

Il est utilisé en association avec la capécitabine pour traiter des patients adultes lorsque :

- le cancer dont ils sont atteints s'est propagé dans d'autres parties du corps (métastatique);
- les cellules cancéreuses produisent une quantité plus grande de protéines HER2.

Ces patients atteints d'un cancer métastatique doivent déjà avoir pris au moins deux autres médicaments qui agissent de manière à réduire la surexpression de la protéine HER2.

Des tests seront réalisés afin de déterminer si les cellules de votre cancer produisent une grande quantité de protéines HER2 et sont sensibles aux hormones.

#### **Comment NERLYNX agit-il?**

NERLYNX est un inhibiteur de la tyrosine-kinase qui perturbe la croissance de certaines cellules tumorales.

#### **Quels sont les ingrédients dans NERLYNX?**

Ingrédients médicinaux : nératinib (sous la forme de maléate de nératinib)

Ingrédients non médicinaux : cellulose microcristalline, crospovidone, dioxyde de silicium colloïdal, dioxyde de titane, eau purifiée, mannitol, oxyde de fer rouge, poly(alcool de vinyle), polyéthylèneglycol, povidone, stéarate de magnésium, talc.

## **NERLYNX est disponible sous les formes posologiques suivantes :**

Comprimé, 40 mg

### **Ne prenez pas NERLYNX si :**

- vous êtes allergique au nératinib ou à tout autre ingrédient de ce médicament.

**Consultez votre professionnel de la santé avant de prendre NERLYNX, afin de réduire la possibilité d'effets indésirables et pour assurer la bonne utilisation du médicament.**

### **Mentionnez à votre professionnel de la santé tous vos problèmes de santé, notamment :**

- si vous avez une affection du foie.
- si vous avez une affection du cœur.
- si vous avez moins de 18 ans. Les effets de NERLYNX chez les personnes âgées de moins de 18 ans sont inconnus.
- si vous avez plus de 60 ans. En effet, NERLYNX pourrait ne pas être aussi efficace chez les adultes plus âgés qui présentent un cancer au stade précoce. De plus, chez les patients qui ont plus de 65 ans, la probabilité que des effets indésirables liés à ce médicament surviennent est plus élevée.

### **Autres mises en garde à connaître :**

#### À l'intention des femmes :

- Évitez de devenir enceinte alors que vous prenez NERLYNX. Il pourrait être nocif pour votre enfant à naître ou entraîner une fausse couche.
- Utilisez deux formes de contraception pendant que vous prenez NERLYNX. Continuez d'utiliser ces formes de contraception pendant un mois après la dernière dose de NERLYNX.
- Parlez à votre professionnel de la santé pour savoir quelles méthodes contraceptives peuvent vous convenir.
- Si vous devenez enceinte ou si vous pensez être enceinte pendant le traitement par NERLYNX, informez-en immédiatement votre professionnel de la santé.
- **Pour les femmes pouvant tomber enceintes :** vous devrez passer un test de grossesse avant de commencer à prendre NERLYNX.
- N'allaitez pas pendant que vous prenez NERLYNX ni pendant un mois après que vous ayez pris votre dernière dose. On ne sait pas si NERLYNX passe dans votre lait maternel. Vous et votre professionnel de la santé devez déterminer si vous prendrez NERLYNX ou si vous allaiterez.

#### À l'intention des hommes :

- Évitez d'avoir un enfant pendant que vous prenez NERLYNX.
- Utilisez une méthode de contraception efficace lors de vos relations sexuelles avec une femme pouvant tomber enceinte. Utilisez ces méthodes de contraception pendant que vous prenez NERLYNX et pendant trois mois après votre dernière dose de médicament.
- Si votre partenaire devient enceinte, informez-en immédiatement votre professionnel de la santé.

#### Diarrhée :

La diarrhée (deux selles molles ou liquides ou plus au cours de la même journée) est un effet secondaire courant de la prise de NERLYNX. Elle peut être sévère et provoquer une **déshydratation**, une baisse de la pression artérielle ou des **problèmes de reins**.



Pour aider à prévenir la diarrhée, votre professionnel de la santé peut :

Commencer votre traitement de NERLYNX en utilisant une dose plus faible pendant les deux (2) premières semaines et prescrire un autre médicament pour aider à prévenir la diarrhée au besoin.

Ou

Votre professionnel de la santé peut vous prescrire un autre médicament à prendre en même temps que votre première dose de NERLYNX, et ce pendant les deux premiers mois, pour aider à prévenir la diarrhée.

Votre professionnel de la santé vous surveillera de manière à savoir si vous souffrez de diarrhée sévère.

**Mentionnez à votre professionnel de la santé tous les produits de santé que vous prenez, y compris les médicaments, les vitamines, les minéraux, les suppléments naturels ou les produits de médecine douce.**

Certains produits de santé peuvent influencer la concentration de NERLYNX dans votre corps. NERLYNX peut aussi modifier la façon dont certains autres produits de santé agissent. Si d'autres produits de santé interagissent avec NERLYNX, vous pourriez présenter plus d'effets secondaires. Les produits de santé énumérés ici pourraient ne pas être les seuls à pouvoir interagir avec NERLYNX.

**Les produits qui suivent pourraient être associés à des interactions médicamenteuses avec NERLYNX :**

- Médicaments pour diminuer l'acidité gastrique ou traiter les ulcères à l'estomac, comme les suivants :
  - Médicaments appelés inhibiteurs de la pompe à protons (comme le lansoprazole),
  - Antiacides (hydroxyde d'aluminium/de magnésium), ou
  - Antagonistes des récepteurs H<sub>2</sub> (comme la ranitidine et la cimétidine).
- Kétoconazole, itraconazole, fluconazole, posaconazole, voriconazole – utilisés pour traiter des infections fongiques.
- Clarithromycine, érythromycine, troléandomycine, ciprofloxacine, rifampine – utilisées pour traiter des infections bactériennes.
- Médicaments utilisés pour amplifier l'effet d'autres médicaments, comme les suivants : ritonavir, lopinavir, nelfinavir, indinavir, saquinavir, tipranavir, cobicistat, bocéprévir – utilisés pour traiter des infections virales, y compris les infections par le VIH.
- Phénytoïne, carbamazépine – utilisées pour traiter les crises (convulsions) et l'épilepsie.
- Millepertuis (*Hypericum perforatum*) – une plante médicinale utilisée principalement pour traiter la dépression.
- Digoxine – utilisée pour traiter les problèmes de cœur.
- Diltiazem, vérapamil, dronédarone – utilisés pour traiter des affections du cœur ou une hausse de la pression artérielle (hypertension).
- Cimétidine – utilisée pour traiter les problèmes d'estomac.
- Idélalisib, crizotinib, imatinib, enzalutamide, mitotane – utilisés pour traiter d'autres types de cancer.
- Conivaptan – utilisé pour traiter une diminution de la concentration en sodium dans le

sang.

- Dabigatran – utilisé pour prévenir les caillots sanguins.
- Fexofénadine – utilisé pour traiter les symptômes de l’allergie.
- Néfazodone, fluvoxamine – utilisées pour le traitement de la dépression.
- Tofisopam – utilisé pour traiter l’anxiété.
- Aprépitant – utilisé pour traiter la nausée.
- Clotrimazole – utilisé pour traiter les infections à levure.
- Cyclosporine – utilisée après une greffe d’organe.
- Éfavirenz – utilisé pour traiter le VIH et le SIDA.

Éviter de consommer des produits ou des jus contenant du pamplemousse ou de l’extrait de pamplemousse. Ces produits peuvent affecter le fonctionnement de NERLYNX.

### **Comment prendre NERLYNX :**

NERLYNX vous sera remis par un professionnel de la santé dans un établissement de santé.

- Prenez le médicament exactement comme votre professionnel de la santé vous dit de le faire.
- Prenez le médicament une fois par jour avec de la nourriture.
- Prenez le médicament environ à la même heure chaque jour.
- Avalez les comprimés entiers avec un verre d’eau.
- Il ne faut PAS croquer, écraser, ni couper les comprimés.

**Dose habituelle pour un adulte :** 240 mg (six comprimés) une fois par jour.

Votre professionnel de la santé peut commencer votre dose à 120 mg (trois comprimés) une fois par jour pendant la première semaine de traitement (jours 1 à 7), suivie d’une augmentation à 160 mg (quatre comprimés) une fois par jour pendant la deuxième semaine de traitement (jours 8 à 14), puis une augmentation à 240 mg (six comprimés) une fois par jour à partir de la semaine 3 (à partir du jour 15).

Si vous prenez NERLYNX en monothérapie pour le traitement du cancer du sein au stade précoce, vous pouvez prendre 240 mg de NERLYNX par jour pendant un maximum d’un an.

Si vous prenez NERLYNX en association avec la capécitabine pour le traitement du cancer du sein métastatique, votre professionnel de la santé vous indiquera :

- pendant combien de temps vous devrez prendre NERLYNX;
- en quelle quantité, à quel moment et à quelle fréquence vous devrez prendre la capécitabine.

Votre professionnel de la santé peut modifier votre dose de NERLYNX, arrêter temporairement votre traitement ou arrêter définitivement l’administration de NERLYNX. Cela dépendra de comment vous vous sentez.

### **Surdosage :**

Si vous pensez avoir pris trop de NERLYNX, contactez immédiatement votre professionnel de la santé, le service des urgences d’un hôpital ou votre centre antipoison régional, même en l’absence de symptômes.
---

**Dose oubliée :**

Si vous manquez une dose, prenez votre prochaine dose de NERLYNX lorsque ce sera le moment de la prendre. Ne prenez aucun comprimé supplémentaire pour compenser la dose que vous avez manquée.

**Quels sont les effets secondaires qui pourraient être associés à NERLYNX?**

Voici certains des effets secondaires possibles que vous pourriez ressentir lorsque vous prenez **NERLYNX**. Si vous ressentez des effets secondaires qui ne font pas partie de cette liste, avisez votre professionnel de la santé.

Les effets secondaires de NERLYNX peuvent comprendre les suivants :

- fièvre
- frissons
- symptômes rappelant ceux de la grippe
- nausées
- constipation
- douleur abdominale
- enflure du ventre
- maux d'estomac
- brûlures d'estomac
- bouche sèche ou enflammée, ou plaies dans la bouche
- gaz
- hémorroïdes
- perte d'appétit
- perte de poids
- sensation de fatigue ou de faiblesse
- spasmes musculaires
- maux de dos
- douleurs articulaires
- éruption cutanée (« rash »)
- acné
- problèmes d'ongles, notamment un changement de couleur ou cassures
- peau sèche, qui peut devenir craquelée (fissures)
- saignements de nez
- écoulement nasal
- sécheresse nasale
- infection urinaire
- douleur en urinant ou difficulté à uriner
- étourdissements

NERLYNX peut influencer sur le fonctionnement de votre foie. Des analyses de sang doivent être faites avant le début du traitement, tous les mois pendant les trois premiers mois, puis tous les trois mois, au besoin, pendant votre traitement par NERLYNX. Les résultats de ces analyses permettront à votre professionnel de la santé de s'assurer du bon fonctionnement de votre foie. Votre professionnel de la santé mettra fin à votre traitement par NERLYNX si les analyses sanguines révèlent de graves problèmes de foie.

Si vous présentez un des signes et symptômes mentionnés ci-dessous, veuillez appeler votre professionnel de la santé immédiatement, car ils peuvent révéler des problèmes de foie.

- fatigue
- nausées
- vomissements
- douleur en haut à droite du ventre
- fièvre
- éruption cutanée (« rash »)
- démangeaisons
- jaunissement de la peau ou du blanc des yeux

NERLYNX peut aussi provoquer d'autres résultats anormaux aux analyses sanguines. Votre médecin décidera du moment où effectuer d'autres analyses sanguines et interprétera les résultats.

<b>Effets secondaires graves et mesures à prendre</b>			
Symptôme / effet	Consultez votre professionnel de la santé		Cessez de prendre le ou les médicaments et obtenez de l'aide médicale immédiatement
	Seulement si l'effet est grave	Dans tous les cas	
<b>TRÈS COURANT</b>			
<b>Diarrhée</b> : augmentation du nombre de selles, selles molles ou liquides.		X	
<b>Vomissements</b>		X	
<b>COURANT</b>			
<b>Déshydratation</b> (perte excessive d'eau par le corps souvent causée par des nausées, des vomissements et/ou une diarrhée, ou par la prise insuffisante de liquides par la bouche) : soif, maux de tête, perte d'appétit, transpiration insuffisante, volume réduit d'urine, hypotension, problèmes de la fonction rénale.		X	
<b>Pneumonie ou épanchement pleural</b> (liquide dans les poumons) : toux, respiration difficile ou douloureuse, sifflement, douleur à la poitrine au moment de respirer, fièvre.		X	
<b>Cellulite ou érysipèle</b> (réactions cutanées graves) : douleur, sensibilité, enflure, rougeur de la peau, plaques surélevées, rouges et		X	

douloureuses sur la peau pouvant être chaudes au toucher, fièvre, frissons, sensation d'être malade.			
<b>Syndrome d'érythrodysesthésie palmo-plantaire</b> (réaction cutanée aussi appelée syndrome main-pied) : douleur, picotements, enflure ou rougeur, callosités épaisses et ampoules sur les paumes des mains ou la plante des pieds.		X	
<b>Dommmages au foie :</b> jaunissement de la peau ou du blanc des yeux, urine foncée ou brune (de la couleur du thé), nausées ou vomissements, perte d'appétit, sensation de fatigue ou de faiblesse.		X	
<b>PEU COURANT</b>			
<b>Cholélithiase</b> (calcul biliaire) : douleur intense dans le haut de l'abdomen, douleur à l'épaule droite, nausées, vomissements.		X	
<b>Insuffisance cardiaque congestive ou diminution de la fraction d'éjection du ventricule gauche</b> (le cœur ne pompe pas le sang aussi bien qu'il le devrait) : essoufflement, fatigue et faiblesse, enflure des chevilles, des jambes ou des pieds, toux, rétention d'eau, manque d'appétit, nausées, battements cardiaques rapides ou irréguliers, diminution de la capacité à faire de l'exercice			X
<b>Pancréatite</b> (inflammation du pancréas) : douleur dans le haut de l'abdomen, fièvre, battements cardiaques rapides, nausées, vomissements, abdomen sensible au toucher.		X	
<b>RARE</b>			
<b>Problèmes de reins :</b> nausées, vomissements, fatigue, changement de vos habitudes lorsque vous urinez.		X	

En cas de symptôme ou d'effet secondaire gênant non mentionné dans le présent document ou d'aggravation d'un symptôme ou d'un effet secondaire vous empêchant de vaquer à vos occupations quotidiennes, parlez-en à votre professionnel de la santé.

#### **Déclaration des effets secondaires**

Vous pouvez déclarer des effets secondaires soupçonnés d'être associés à l'utilisation d'un produit à Santé Canada en

- Visitant le site Web des déclarations des effets indésirables (<https://www.canada.ca/fr/sante-canada/services/medicaments-produits-sante/medeffet-canada/declaration-effets-indesirables.html>) pour savoir comment faire une déclaration en ligne, par courrier, ou par télécopieur;
- Téléphonant sans frais au 1-866-234-2345.

*REMARQUE : Consultez votre professionnel de la santé si vous avez besoin de renseignements sur le traitement des effets secondaires. Le Programme Canada Vigilance ne donne pas de conseils médicaux.*

#### **Entreposage :**

- Gardez hors de la portée et de la vue des enfants.
- Conservez le produit à une température de 15 à 25 °C, dans son emballage d'origine pour le protéger de l'humidité. Gardez le flacon hermétiquement fermé.
- Ne prenez pas ce médicament après la date de péremption indiquée sur le flacon après la mention « EXP ». La date de péremption est le dernier jour du mois indiqué.
- Ne jetez aucun médicament non utilisé dans les ordures ménagères, dans les canalisations ou dans les toilettes. Demandez à votre pharmacien quelle est la meilleure façon de vous défaire des médicaments dont vous n'avez plus besoin. Ces mesures contribueront à protéger l'environnement.

#### **Pour en savoir davantage au sujet de NERLYNX, vous pouvez :**

- Communiquer avec votre professionnel de la santé
- Lire la monographie de produit intégrale rédigée à l'intention des professionnels de la santé, qui renferme également les renseignements sur le médicament pour le patient. Ce document est disponible sur le site Web de Santé Canada (<https://www.canada.ca/fr/sante-canada/services/medicaments-produits-sante/medicaments/base-donnees-produits-pharmaceutiques.html>), le site Web du fabricant (<https://www.gud-knight.com/fr>), ou peut être obtenu par courriel, à l'adresse [medinfo@knighttx.com](mailto:medinfo@knighttx.com), ou en appelant au 1-844-483-5636.

Le présent dépliant a été rédigé par Thérapeutique Knight inc.

Dernière révision : 16 juillet 2021