

ПРИЛОЖЕНИЕ I
КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Nerlynx 40 mg филмирани таблетки

2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

Всяка филмирана таблетка съдържа нератиниб малеат (neratinib maleate), еквивалентен на 40 mg нератиниб.

За пълния списък на помощните вещества вижте точка б.1.

3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Филмирана таблетка

Овална, червена, филмирана таблетка с вдлъбнато релефно означение „W104“ от едната страна. Размерите на таблетките са 10,5 mm x 4,3 mm с дебелина 3,1 mm.

4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

4.1 Терапевтични показания

Nerlynx е показан за продължително адювантно лечение на възрастни пациенти с ранен стадий на **хормон-рецептор-позитивен** рак на гърдата със свръхекспресия/амплификация на HER2, които са завършили адювантна терапия на базата на трастузумаб преди по-малко от година.

4.2 Дозировка и начин на приложение

Лечението с Nerlynx трябва да се започне и да се наблюдава от лекар с опит в приложението на противоракови лекарствени продукти.

Дозировка

Препоръчителната доза Nerlynx е 240 mg (шест таблетки по 40 mg), приемани перорално веднъж дневно, без прекъсване в продължение на една година. Nerlynx трябва да се приема с храна, за предпочитане сутрин. Пациентите трябва да започнат лечението в рамките на 1 година след завършване на лечението с трастузумаб.

Промени на дозата при нежелани реакции

Промяна на дозата Nerlynx се препоръчва на базата на индивидуалната безопасност и поносимост. Овластяването на някои нежелани реакции може да наложи прекъсване на дозата и/или намаляване на дозата, както е показано в таблица 1, таблица 2, таблица 3 и таблица 4.

Nerlynx трябва да бъде прекратен при пациенти, които:

- не могат да се възстановят до степен 0 до 1 от свързана с лечението токсичност,
- при токсичност, която води до забавяне на лечението > 3 седмици, или
- при пациенти, които не са способни да понасят доза 120 mg дневно

Допълнителните клинични ситуации могат да доведат до коригиране на дозата, както е клинично показано (напр. непоносима токсичност, персистиращи нежелани реакции степен 2 и т.н.).

Таблица 1: Промени на дозата Nerlynx при нежелани реакции

| Дозови нива | Доза Nerlynx |
|-----------------------------|----------------------|
| Препоръчителна начална доза | 240 mg веднъж дневно |
| Първо намаляване на дозата | 200 mg веднъж дневно |
| Второ намаляване на дозата | 160 mg веднъж дневно |
| Трето намаляване на дозата | 120 mg веднъж дневно |

Таблица 2: Промени на дозата Nerlynx и лечение — обща токсичност*

| Тежест на токсичността [†] | Действия |
|-------------------------------------|--|
| Степен 3 | Спрете приема на Nerlynx до възстановяване до степен ≤ 1 или до изходно ниво в рамките на 3 седмици след спиране на лечението. След това подновете приема на Nerlynx, като продължите на пониско дозово ниво. Ако токсичност степен 3 не отшуми в рамките на 3 седмици, прекратете окончателно лечението с Nerlynx. |
| Степен 4 | Прекратете окончателно лечението с Nerlynx. |

* Вижте таблица 3 и таблица 4 по-долу за лечение на диария и хепатотоксичност

[†] По СТСАЕ v4.0

Промени на дозата при диария

Лечението на диария изисква правилна употреба на противодиарийен лекарствен продукт, промени в хранителния прием и подходящи промени на дозата Nerlynx. Указания за коригиране на дозите Nerlynx при настъпване на диария са дадени в таблица 3.

Таблица 3: Промени на дозата при диария

| Тежест на диарията [†] | Действия |
|---|--|
| <ul style="list-style-type: none"> • Диария степен 1 [увеличен брой изхождания до < 4 на ден спрямо изходното ниво] • Диария степен 2 [увеличен брой изхождания до 4-6 на ден спрямо изходното ниво] с продължителност < 5 дни • Диария степен 3 [увеличен брой изхождания до ≥ 7 пъти на ден спрямо изходното ниво; инконтиненция; показание за хоспитализация; ограничаване на ежедневните дейности на самообслужване] с продължителност ≤ 2 дни | <ul style="list-style-type: none"> • Коригирайте противодиарийното лечение • Промени в хранителния прием • Приемът на течности от ~ 2 l/ден трябва да се поддържа, за да се избегне дехидратация • След като събитието отшуми до степен ≤ 1 или до изходно ниво, обмислете повторно започване на профилактично лечение за диария, ако е необходимо при всяко следващо приложение на Nerlynx (вж. точка 4.4). |

| Тежест на диарията [†] | Действия |
|--|--|
| <ul style="list-style-type: none"> • Всяка степен с усложнения[‡] • Диария степен 2 с продължителност 5 дни или повече[‡] • Диария степен 3 с продължителност между 2 дни и 3 седмици[‡] | <ul style="list-style-type: none"> • Прекъснете лечението с Nerlynx • Промени в хранителния прием • Приемът на течности от ~2 l/ден трябва да се поддържа, за да се избегне дехидратация • Ако диарията достигне до степен ≤ 1 в рамките на една седмица или по-малко, подновете лечението с Nerlynx със същата доза. • Ако диарията отшуми до степен ≤ 1 за повече от една седмица, подновете лечението с Nerlynx при намалена доза (вж. таблица 1). • След като събитието отшуми до степен ≤ 1 или до изходно ниво, обмислете повторно започване на профилактично лечение за диария, ако е необходимо при всяко следващо приложение на Nerlynx (вж. точка 4.4). • Ако диария степен 3 продължава повече от 3 седмици, прекратете окончателно лечението с Nerlynx. |
| <ul style="list-style-type: none"> • Диария степен 4 [животозастрашаващи последици; показание за спешна намеса] | <ul style="list-style-type: none"> • Прекратете окончателно лечението с Nerlynx |
| <ul style="list-style-type: none"> • Диарията се възобновява до степен 2 или по-висока при прием на 120 mg дневно | <ul style="list-style-type: none"> • Прекратете окончателно лечението с Nerlynx |

* По STCAE v4.0

[†] Усложнените симптоми включват дехидратация, повишена температура, хипотония, бъбречна недостатъчност или неутропения степен 3 или 4

[‡] Въпреки че се лекува с оптимално медицинско лечение

Промени на дозата при хепатотоксичност

Указания за коригиране на дозата Nerlynx при събитие на чернодробна токсичност са посочени в таблица 4 (вж. точка 4.4).

Таблица 4: Промени на дозата при хепатотоксичност

| Тежест на хепатотоксичност* | Действия |
|---|---|
| <ul style="list-style-type: none"> • Степен 3 АЛАТ (> 5-20 x ГГН) ИЛИ • Степен 3 билирубин (> 3-10 x ГГН) | <ul style="list-style-type: none"> • Спрете приема на Nerlynx до възстановяване до степен ≤ 1 • Оценете алтернативните причини • Подновете лечението с Nerlynx на следващото по-ниско дозово ниво, ако възстановяването до степен ≤ 1 настъпва в рамките на 3 седмици. Ако въпреки намалението с една доза степен 3 АЛАТ или билирубин настъпи отново, прекратете окончателно лечението с Nerlynx. • Ако хепатотоксичността от степен 3 продължава повече от 3 седмици, прекратете Nerlynx за постоянно |
| <ul style="list-style-type: none"> • Степен 4 АЛАТ (> 20 x ГГН) ИЛИ • Степен 4 билирубин (> 10 x ГГН) | <ul style="list-style-type: none"> • Прекратете окончателно лечението с Nerlynx • Оценете алтернативните причини |

ГГН = горна граница на нормата; АЛАТ = аланин аминотрансфераза

* По СТСАЕ v4.0

Пропусната доза

Пропуснатите дози не трябва да се заменят и лечението трябва да се възобнови при следващата планирана дневна доза (вж. точка 4.9).

Грейпфрут и нар

Съпътстващо приложение на нератиниб с грейпфрут или нар/сок от грейпфрут или нар не се препоръчва (вж. точки 4.4 и 4.5).

Употреба на инхибитори на СYP3A4/P-гр

Ако употребата на инхибитор не може да се избегне, намалете дозата Nerlynx

- до 40 mg (една таблетка 40 mg), която да се приема веднъж дневно със силен инхибитор на СYP3A4/P-гр.
- до 40 mg (една таблетка), която да се приема веднъж дневно с умерен инхибитор на СYP3A4/P-гр. Ако се понася добре, увеличете до 80 mg за поне 1 седмица, след това до 120 mg за най-малко 1 седмица и до 160 mg като максимална дневна доза. Пациентът трябва да се наблюдава внимателно, особено по отношение на влиянията върху стомашно-чревния тракт, включително диария и хепатотоксичност

След преустановяване на приема на силния или умерения инхибитор на СYP3A4/P-гр възобновете предишната доза Nerlynx 240 mg (вж. точки 4.4, 4.5 и 5.2).

H₂-рецепторни антагонисти и антиациди

Ако се използват H₂-рецепторни антагонисти, Nerlynx трябва да се приема поне 2 часа преди или 10 часа след приема на H₂-рецепторния антагонист. Прилагането на Nerlynx и антиацида трябва да бъде с интервал от най-малко 3 часа между приема (вж. точки 4.4, 4.5 и 5.2).

Специални популации

Пациенти с бъбречно увреждане

Не е необходимо коригиране на дозата при пациенти с лека до умерена степен на бъбречно увреждане. Nerlynx не е проучван при пациенти с тежко бъбречно увреждане, включително пациенти на диализа. Лечението при пациенти с тежко бъбречно увреждане или на диализа не се препоръчва (вж. точка 5.2).

Пациенти с чернодробно увреждане

Не е необходимо коригиране на дозата при пациенти с клас А или В по Child Pugh (леко до умерено) чернодробно увреждане (вж. точка 5.2).

Старческа възраст

Не се изисква коригиране на дозата. Липсват данни при пациенти на възраст ≥ 85 години.

Педиатрична популация

Липсва съответно приложение на Nerlynx в педиатричната популация за показанието за рак на гърдата.

Начин на приложение

Nerlynx е показан за перорално приложение. Таблетките трябва да се поглъщат цели, за предпочитане с вода, не трябва да се разтрошават или разтварят. Таблетките трябва да се приемат с храна, за предпочитане сутрин (вж. точка 5.2).

4.3 Противопоказания

Свръхчувствителност към активното вещество или към някое от помощните вещества, изброени в точка 6.1.

Едновременно приложение със следните лекарствени продукти, които са силни индуктори на изоформата CYP3A4/P-gp на цитохром P450, като (вж. точки 4.5 и 5.2):

- карбамазепин, фенитоин (antiepileptici)
- жълт кантарион (*Hypericum perforatum*) (растителен продукт)
- рифампицин (антимикобактериално средство)

Тежко чернодробно увреждане (клас C по Child-Pugh) (вж. точка 5.2).

4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба

Диария

По време на лечението с Nerlynx се съобщава за диария (вж. точки 4.2 и 4.8). Диарията може да бъде тежка и свързана с дехидратация.

Диария обикновено се появява рано през първата или втората седмица от лечението с Nerlynx и може да се появява повторно.

Пациентите трябва да бъдат инструктирани да започнат профилактично лечение с противодиарийен лекарствен продукт още с първата доза Nerlynx и да поддържат редовно прилагане на противодиарийния лекарствен продукт през първите 1-2 месеца на лечение с Nerlynx, като се титрира до 1-2 изхождания на ден.

Старческа възраст

Пациентите в старческа възраст (≥ 65 години) са изложени на по-висок риск от бъбречна недостатъчност и дехидратация, което може да е усложнение на диарията, и тези пациенти трябва да бъдат внимателно наблюдавани.

Пациенти със значимо хронично стомашно-чревно нарушение

Пациентите със значимо хронично стомашно-чревно нарушение, при които диарията е основен симптом не са включени в основното проучване и трябва да бъдат внимателно наблюдавани.

Бъбречно увреждане

Пациентите с бъбречно увреждане са с по-висок риск от дехидратация като усложнение, ако развият диария, и тези пациенти трябва да бъдат внимателно наблюдавани (вж. точки 4.2 и 5.2).

Чернодробна функция

Съобщава се за хепатотоксичност при пациенти, лекувани с Nerlynx. Чернодробните функционални показатели, включващи аланин аминотрансфераза (АЛАТ), аспартат аминотрансфераза (АСАТ) и общ билирубин, трябва да се проследяват на седмица 1, след това ежемесечно през първите 3 месеца и на всеки 6 седмици след това, по време на лечението или както е клинично показано (вж. точка 4.2)

Пациентите, които страдат от диария степен 3, налагаща лечение с интравенозно вливане на разтвори или с признаци или симптоми на хепатотоксичност, например засилване на умората, гадене, повръщане, жълтеница, болка или чувствителност в горния десен квадрант, висока температура, обрив или еозинофилия, трябва да се изследват за промени в чернодробните функционални показатели. Фракционираният билирубин и протромбиновото време също трябва да се отчитат при оценка на хепатотоксичността.

Функция на лявата камера

Левокамерната дисфункция се свързва с инхибиране на HER2. Nerlynx не е проучван при пациенти с по-ниска от долната граница на нормалната левокамерна фракция на изтласкване (LVEF) или с анамнеза за значимо сърдечно заболяване. При пациенти с известни рискови фактори за развитие на сърдечно заболяване, следва да се извършва наблюдение на сърдечната дейност, включително оценка на LVEF, както е клинично показано.

Инхибитори на протонната помпа, H₂-рецепторни антагонисти и антиациди

Лечения, които повишават рН на стомашно-чревния тракт, могат да понижат абсорбцията на нератиниб, водейки до понижаване на системната експозиция. Не се препоръчва едновременното приложение с инхибитори на протонната помпа (PPIs) (вж. точки 4.5 и 5.2). В случай че се използват H₂-рецепторни антагонисти или антиациди, начините на приложение трябва да се адаптират (вж. точки 4.2, 4.5 и 5.2).

Бременност

Нератиниб може да предизвика увреждане на плода, когато се прилага при бременни жени (вж. точка 4.6).

Нарушения на кожата и подкожната тъкан

Nerlynx се свързва с нарушения на кожата и подкожната тъкан. Пациентите със симптоми на нарушения на кожата и подкожната тъкан трябва да бъдат внимателно наблюдавани (вж. точка 4.8).

Съпътстващо лечение с инхибитори на CYP3A4 и P-gp

Съпътстващото лечение със силни или умерени инхибитори на CYP3A4 и P-gp не се препоръчва поради риск от повишена експозиция на нератиниб. Ако приемът на инхибитор не може да се избегне, трябва да се приложи коригиране на дозата на Nerlynx (вж. точки 4.2, 4.5 и 5.2).

Грейпфрут и нар

Приемът на сок от грейпфрут или нар може да инхибира CYP3A4 и/или P-gp и трябва да се избягва по време на лечението с Nerlynx (вж. точки 4.2 и 4.5).

Съпътстващо лечение с умерени индуктори на CYP3A4 и P-gp

Съпътстващото лечение с умерени индуктори на CYP3A4 и P-gp не се препоръчва, тъй като може да доведе до загуба на ефикасността на нератиниб (вж. точки 4.5 и 5.2).

Съпътстващо лечение със субстрати на P-gp

Пациентите, които се лекуват едновременно с терапевтични средства с тесен терапевтичен прозорец, при абсорбцията, на които участват P-gp транспортери в стомашно-чревния тракт, трябва да бъдат внимателно наблюдавани (вж. точки 4.5 и 5.2).

4.5 Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие

Ефекти на други вещества върху нератиниб

Нератиниб се метаболизира основно от CYP3A4 и е субстрат на P-gp.

Индуктори на CYP3A4/P-gp

Клинично проучване показва, че съпътстващата употреба на силни индуктори на CYP3A4/P-gp значително намаляват експозицията на нератиниб, затова едновременната употреба на нератиниб със силни индуктори на CYP3A4/P-gp е противопоказна (напр. силни индуктори: фенитоин, карбамазепин, рифампицинили растителни продукти, съдържащи жълт кантарион (*Hypericum perforatum*)). Едновременната употреба на нератиниб с умерени индуктори на CYP3A4/P-gp не се препоръчва, тъй като може също да доведе до загуба на ефикасност (напр. умерени индуктори: бозентан, ефавиренц, етравирин, фенобарбитал, примидон, дексаметазон) (вж. точки 4.3 и 5.2).

Инхибитори на CYP3A4/P-gp

Клинично проучване и прогнози, базирани на модели, показват, че съпътстващата употреба на силни или умерени инхибитори на CYP3A4/P-gp значително повишават системната експозиция на нератиниб, затова съпътстващата употреба на силни и умерени инхибитори на CYP3A4/P-gp не се препоръчва (напр. силни инхибитори: атазанавир, индинавир, нефазодон, нелфинавир, ритонавир, саквинавир, лопинавир, кетоконазол, итраконазол, кларитромицин,

тролеандомицин, вориконазол и кобицистат; умерени инхибитори: ципрофлоксацин, циклоспорин, дилтиазем, флуконазол, еритромицин, флувоксамин, и верапамил). Ако приемът на инхибитор не може да се избегне, трябва да се приложи коригиране на дозата на Nerlynx (вж. точки 4.2, 4.4 и 5.2).

Приемът на грейпфрут/нар или сок от грейпфрут/нар също може да повиши плазмените концентрации на нератиниб и трябва да се избягва (вж. точки 4.2 и 4.4).

Инхибитори на протонната помпа, H₂-рецепторни антагонисти и антиациди

Разтворимостта на нератиниб *in vitro* зависи от рН. Съпътстващото лечение с вещества, повишаващи рН на стомаха може да понижи абсорбцията на нератиниб, водейки до понижаване на системната експозиция. Не се препоръчва едновременно приложение с инхибитори на протонната помпа (PPIs) (напр. омепразол или лансопразол) (вж. точки 4.4 и 5.2).

Nerlynx трябва да се приема поне 2 часа преди или 10 часа след приема на H₂-рецепторния антагонист (вж. точки 4.2, 4.4 и 5.2).

Дозите на Nerlynx и антиацидите трябва да се приемат с интервал от най-малко 3 часа между тях (вж. точки 4.2, 4.4 и 5.2).

Противодиарен лоперамид

Клинично проучване показва, че в експозицията на нератиниб при участници със или без едновременно прилагане с лоперамид няма клинично значими разлики (вж. точка 5.2).

Ефекти на нератиниб върху други вещества

Хормонални контрацептиви

Понастоящем не е известно дали Nerlynx намалява ефективността на хормоналните контрацептиви със системно действие. Поради това жените, които използват хормонални контрацептиви със системно действие, трябва да добавят бариерен метод (вж. точка 4.6).

P-гликопротеин ефлуксни транспортери

In-vitro проучванията показват, че нератиниб е инхибитор на P-гликопротеин (P-gp) ефлуксните транспортери. Това е потвърдено от клинично проучване, използващо дигоксин като пробен субстрат, довеждащ до повишаване на C_{max} и AUC съответно с 54 % и 32 %. Това може да е от клинично значение за пациентите, които се лекуват едновременно с терапевтични средства с тесен терапевтичен прозорец, при абсорбцията, на които участват P-gp транспортери в стомашно-чревния тракт (напр. дигоксин, колхицин, дабигатран, фенитоин, статини, циклоспорин, еверолimus, сиролimus, такролимус). Те трябва да се наблюдават внимателно (вж. точки 4.4 и 5.2).

Ефлуксен транспортер – протеин на резистентност на рака на гърдата

Нератиниб може да инхибира протеина на резистентност на рака на гърдата (BCRP) на ниво стомашно-чревен тракт, както се предполага от *in vitro* проучванията. Няма проведено клинично проучване със субстрати на BCRP. Тъй като едновременното прилагане на нератиниб със субстрати на BCRP може да доведе до повишаване на експозицията им, пациентите, лекувани със субстрати на BCRP (напр. розувастатин, и сулфасалазин и иринотекан), трябва да се наблюдават внимателно (вж. точка 5.2).

4.6 Фертилитет, бременност и кърмене

Жени с детероден потенциал/контрацепция при мъже и жени

Въз основа на находките при животни нератиниб може да предизвика увреждане на плода, когато се прилага при бременни жени. Жените трябва да избягват забременяване по време на приема на Nerlynx и до 1 месец след края на лечението. Поради това жените с детероден потенциал трябва да използват високоефективни контрацептивни методи докато приемат Nerlynx и в продължение на 1 месец след спиране на лечението.

Понастоящем не е известно дали нератиниб може да намали ефективността на хормонални контрацептиви със системно действие, затова жените, които ги използват, трябва да добавят бариерен метод.

Мъжете трябва да използват бариерен метод за контрацепция по време на лечението и 3 месеца след спиране на лечението.

Бременност

Липсват данни от употребата на Nerlynx при бременни жени. Проучванията при животни показват ембриофетален леталитет и фетални морфологични аномалии (вж. точка 5.3). Потенциалният риск при хора не е известен. Nerlynx не трябва да се използва по време на бременност, освен ако клиничното състояние на жената не изисква лечение с нератиниб.

Ако нератиниб се използва по време на бременност или ако пациентката забременее, докато приема Nerlynx, тя трябва да бъде информирана за потенциалния риск за плода.

Кърмене

Не е известно дали нератиниб се екскретира в кърмата. Не може да се изключи риск за кърмачетата. Трябва да се вземе решение дали да се преустанови кърменето, или да се преустанови лечението с Nerlynx, като се вземат предвид значението на Nerlynx за майката и ползата от кърменето за детето.

Фертилитет

Не са провеждани проучвания върху фертилитета при жени или мъже. При дози до 12 mg/kg/ден не са установени значими промени в параметрите на фертилитета при мъжки и женски плъхове (вж. точка 5.3).

4.7 Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини

Nerlynx повлиява в малка степен способността за шофиране и работа с машини. Умора, замаяност, дехидратация и синкоп са съобщавани като нежелани реакции при употреба на нератиниб. Клиничният статус на пациента трябва да се има предвид при оценката на способността на пациента да изпълнява задачи, които изискват преценка, моторни или когнитивни умения.

4.8 Нежелани лекарствени реакции

Обобщение на профила на безопасност

Най-честите нежелани реакции от която и да е степен са диария (93,6 %), гадене (42,5 %), умора (27,3 %), повръщане (26,8 %), коремна болка (22,7 %), обрив (15,4 %), намален апетит (13,7 %), болка в горната част на корема (13,2 %), стоматит (11,2 %) и мускулни спазми (10,0 %).

Най-честите нежелани реакции степен 3-4 са диария (степен 3 - 36,9 % и степен 4 - 0,2 %) и повръщане (степен 3 - 3,4 % и степен 4 - 0,1 %).

Нежеланите реакции, съобщавани като сериозни, включват диария (1,9 %), повръщане (1,3 %), дехидратация (1,1 %), гадене (0,5 %), повишена аланин аминотрансфераза (0,4 %), повишена аспартат аминотрансфераза (0,4 %), коремна болка (0,3 %), умора (0,3 %) и намален апетит (0,2 %).

Табличен списък на нежеланите реакции

В таблицата по-долу са изброени нежеланите реакции, наблюдавани при употребата на нератиниб, въз основа на оценката на сборните данни от 1 710 пациенти.

За класифицирането по честота е използвана базата данни за честота и системо-органични класове съгласно MedDRA конвенцията:

Много чести ($\geq 1/10$)

Чести ($\geq 1/100$ до $< 1/10$)

Нечести ($> 1/1\ 000$ до $< 1/100$)

Редки ($\geq 1/10\ 000$ до $< 1/1\ 000$);

Много чести ($< 1/10\ 000$)

С неизвестна честота (от наличните данни не може да бъде направена оценка)

В рамките на всяка категория по честота нежеланите реакции са представени в низходящ ред по отношение на тяхната сериозност.

Таблица 5: Нежелани лекарствени реакции, дължащи се на Nerlynx при проучвания на монотерапия при рак на гърдата

| Системо-органен клас | Честота | Нежелана лекарствена реакция |
|---|-------------|--|
| Инфекции и инфестации | Чести | Инфекция на пикочните пътища |
| Нарушения на метаболизма и храненето | Много чести | Намален апетит |
| | Чести | Дехидратация |
| Нарушения на нервната система | Чести | Синкоп |
| Респираторни, гръдни и медиастинални нарушения | Чести | Епистаксис |
| Стомашно-чревни нарушения | Много чести | Диария, повръщане, гадене, коремна болка, болки в горната част на корема и стоматит ¹ |
| | Чести | Раздуване на корема, сухота в устата и диспепсия |
| Хепатобилиарни нарушения | Чести | Повишена аланин аминотрансфераза и повишена аспартат аминотрансфераза |
| | Нечести | Повишен билирубин в кръвта |
| Нарушения на кожата и подкожната тъкан | Много чести | Обрив ² |
| | Чести | Нарушение на ноктите ³ , кожни фисури и суха кожа |
| Нарушения на мускулно-скелетната система и съединителната тъкан | Много чести | Мускулни спазми |
| Нарушения на бъбреците и пикочните пътища | Чести | Повишен креатинин в кръвта |
| | Нечести | Бъбречна недостатъчност |
| Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение | Много чести | Умора |
| Изследвания | Чести | Намалено телесното тегло |

¹ Включва стоматит, афтозен стоматит, язви в устата, мехури по лигавицата на устата и възпаление на лигавицата.

² Включва обрив, еритематозен обрив, фоликуларен обрив, генерализиран обрив, сърбящ обрив и пустулозен обрив.

³ Включва нарушение на ноктите, паронихия, чупливост на ноктите и промяна в цвета на ноктите.

Описание на избрани нежелани реакции

Диария

От 1 660 пациенти, лекувани с монотерапия с Nerlynx без профилактика с лоперамид, 94,6 % са получили поне 1 епизод на диария. Диария степен 3 се съобщава при 37,5 % от пациентите, лекувани с Nerlynx. Диария, класифицирана като степен 4, са имали 0,2 % от пациентите. При 1,9 % от пациентите, лекувани с Nerlynx, диарията е довела до хоспитализация.

Диария обикновено настъпва през първия месец, като 83,6 % от пациентите съобщават за тази проява на токсичност през първата седмица, 46,9 % през втората седмица, 40,2 % през третата седмица и 43,2 % през четвъртата седмица (медианата на времето до първата поява е 2 дни).

Медианата на продължителността на единичен епизод на диария от която и да е степен е 2 дни. Медианата на кумулативната продължителност на диария от която и да е степен е 59 дни, а медианата на кумулативна продължителност на диария степен 3 е 5 дни.

Диария също така е най-честата нежелана реакция, водеща до преустановяване на лечението, като 14,4 % от пациентите, лекувани с Nerlynx без профилактика с лоперамид, преустановяват лечението поради диария. При 24,7 % от пациентите, лекувани с Nerlynx, дозата е намалена.

Обрив

В групата на монотерапия с Nerlynx 16,7 % от пациентите са получили обрив. Честотата на степен 1 и степен 2 е съответно 13,3 % и 2,9 %; 0,4 % от пациентите, лекувани с Nerlynx, са получили обрив степен 3.

Нарушения на ноктите

В групата на монотерапия с Nerlynx нарушения на ноктите е настъпило при 7,8 % от пациентите. Честотата на степен 1 и степен 2 е съответно 6,2 % и 1,4 %. При 0,2 % от пациентите, лекувани с Nerlynx, е настъпило нарушение на ноктите степен 3.

Обрив заедно с нарушения на ноктите са довели до прекратяване на лечението при 0,6 % от пациентите, лекувани с Nerlynx.

Хепатотоксичност

Нежелани реакции, свързани с чернодробната функция в основното проучване фаза III, ExteNET (3004), са съобщавани по-често в групата, лекувана с Nerlynx, в сравнение с групата на плацебо (12,4 % спрямо 6,6 %), главно поради повишена (8,5 % спрямо 3,2 %) аланин аминотрансферазата (АЛАТ), повишена (7,4 % спрямо 3,3 %) аспартат аминотрансфераза (АСАТ) и повишена алкалната фосфатаза в кръвта (2,1 % спрямо 1,1 %). Нежелани реакции степен 3 са съобщени при 1,6 % спрямо 0,5 %, а нежелани реакции степен 4 са съобщени при 0,2 % спрямо 0,1 % съответно при пациенти, лекувани с Nerlynx и с плацебо. Повишена АЛАТ степен 3 е съобщена при 1,1 % спрямо 0,2 %, а повишена АЛАТ степен 4 е съобщена при 0,2 % спрямо 0,0 % от пациентите, лекувани с Nerlynx спрямо плацебо. Повишена АСАТ степен 3 е съобщена при 0,5 % спрямо 0,3 %, а повишена АСАТ степен 4 е съобщена при 0,2 % спрямо 0,0 % при Nerlynx спрямо пациентите, третирани с плацебо. Не са наблюдавани нежелани реакции степен 3 или 4 на повишен билирубин в кръвта.

Други специални популации

Старческа възраст

В основното проучване фаза III, ExteNET (3004), средната възраст в рамото, лекувано с Nerlynx, е 52 години, 1 236 пациенти са <65 години, 172 са ≥65 години, 25 от които са на 75 години или по-възрастни.

По-висока е честотата на прекъсване на лечението поради нежелани реакции във възрастовата група ≥ 65 години, отколкото при тази <65 години; в рамото, лекувано с Nerlynx, съответните проценти са 44,8 % в сравнение с 25,2 %.

Честотата на сериозните нежелани реакции в рамото, лекувано с Nerlynx, спрямо рамото, приемало плацебо, е 7,0 % спрямо 5,7 % (<65-годишна възраст) и 9,9 % спрямо 8,1 % (≥65-годишна възраст). Сериозните нежелани реакции, които най-често се съобщават в групата ≥65-годишна възраст, са повръщане (2,3 %), диария (1,7 %), дехидратация (1,2 %) и бъбречна недостатъчност (1,2 %).

Нежеланите реакции, свързани с лечението, довели до хоспитализация в рамото, лекувано с Nerlynx, спрямо рамото на плацебо, са 6,3 % спрямо 4,9 % в групата на възраст <65-години и 8,7 % спрямо 8,1 % в групата на възраст ≥65-години.

Ефект на расата

В основното проучване фаза III, ExteNET (3004), честотата на нежеланите събития, свързани с лечението, в системо-органния клас (СОК) „Нарушения на кожата и подкожната тъкан“ при пациенти от азиатски произход, лекувани с Nerlynx, е по-висока, отколкото при пациентите от бялата раса (56,4 % спрямо 34,5 %), но е сравнима при пациентите на плацебо (24,9 % спрямо 22,8 %). Сборните данни за безопасност при 1 710 пациенти, лекувани с монотерапия с Nerlynx, показват по-висока честота на дерматологична токсичност при пациентите от азиатски произход (57,1 %) спрямо пациентите от бялата раса (34,6 %).

При анализа на сборните данни за безопасност по-голямата част от нежеланите събития, свързани с лечението в СОК „Нарушения на кожата и подкожната тъкан“ при азиатците са степен 1 (43,3 %) и степен 2 (12,3 %); при представителите от бялата раса честотата на събитията степен 1 и степен 2 е съответно 25,6 % и 7,8 %. Честотата на събитията степен 3 е сходна между азиатците и представителите от бялата раса (1,6 % спрямо 1,0 %). Няма разлика в честотата на СНС в СОК „Нарушения на кожата и подкожната тъкан“ между подгрупите от азиатски произход и от бялата раса. Най-честите нежелани събития, свързани с лечението в СОК „Нарушения на кожата и подкожната тъкан“, които се появяват по-често при пациенти от азиатски произход, отколкото при пациентите от бялата раса, са обрив (29,4 % спрямо 13,5 %), синдром на палмарно-плантарна еритродизестезия (9,9 % спрямо 1,0 %) и акнеформен дерматит 1,0 %).

Съобщаване на подозирани нежелани реакции

Съобщаването на подозирани нежелани реакции след разрешаване за употреба на лекарствения продукт е важно. Това позволява да продължи наблюдението на съотношението полза/риск за лекарствения продукт. От медицинските специалисти се изисква да съобщават всяка подозирана нежелана реакция чрез **националната система за съобщаване, посочена в Приложение V**.

4.9 Предозиране

Липсва специфичен антидот и ползата от хемодиализа при лечението на предозиране с Nerlynx не е известна. В случай на предозиране приложението трябва да се спре и да се предприемат общи поддържащи мерки.

В условията на клинични изпитвания нежеланите реакции, свързани с предозиране, най-често са диария със или без гадене, повръщане и дехидратация.

В проучване с повишаване на дозата при здрави доброволци са приложени единични перорални дози Nerlynx до 800 mg. Изглежда, че честотата и тежестта на стомашно-чревните нарушения (диария, коремна болка, гадене и повръщане) са дозозависими. Единични дози Nerlynx, по-големи от 800 mg, не са прилагани в клиничните проучвания.

5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА

5.1 Фармакодинамични свойства

Фармакотерапевтична група: Антинеопластични средства, инхибитори на протеин киназата, АТС код: L01EH02

Механизъм на действие

Neratinib е необратим инхибитор на тирозинкиназните (ТКИ) рецептори от фамилията ERBB(хомоложни на вирусния онкоген за еритробластна левкемия), който блокира сигналната трансдукция на митогенния растежен фактор чрез ковалентно свързване с висок афинитет към свързващото място за АТР на 3 вида рецептори на епидермалния растежен фактор (EGFRs): EGFR (кодиран от ERBB1), HER2 (кодиран от ERBB2) и HER4 (кодиран от ERBB4) или техните активни хетеродимери с HER3 (кодиран от ERBB3). Това води до продължително

инхибиране на тези пътища, стимулиращи растежа при видовете рак на гърдата с амплификация или свръхекспресия на HER2 или с мутантен HER2. Нератиниб се свързва с рецептора HER2, намалява автофосфорилирането на EGFR и HER2, низходящите сигнални пътища на MAPK и AKT, и мощно инхибира пролиферацията на туморни клетки *in vitro*. Нератиниб инхибира EGFR и/или HER2-експресиращи ракови клетъчни линии с клетъчна IC50 <100 nM.

Клинична ефикасност и безопасност

В многоцентровото, рандомизирано, двойносляпо, плацебо-контролирано, основно проучване фаза III, ExteNET (3004) 2 840 жени с HER2-положителен рак на гърдата в начален стадий (потвърдено с тест на място), които са завършили адювантно лечение с трастузумаб, са рандомизирани 1:1 да получават Nerlynx или плацебо веднъж дневно в продължение на една година. Медианата на възрастта в популацията с намерение за лечение (intention-to-treat,ITT) е 52 години (59,9 % на възраст ≥ 50 години; 12,3 % на възраст ≥ 65 години); 81,0 % са представители от бялата раса; 2,6 % са чернокожи или афроамериканци; 13,6 % са от азиатски произход и 2,9 % — други. На изходното ниво 57,7 % са имали хормон-рецептор позитивно заболяване (дефинирано като ER-позитивно и/или PgR-позитивно); 27,2 % са отрицателни; 41,5 % имат един до три положителни възли, а 29,4 % имат четири или повече положителни възли. Приблизително 10 % от пациентите имат тумори в стадий I, при около 40 % туморите са в стадий II и при около 30 % туморите са в стадий III. Медианата на времето от последното адювантно лечение с трастузумаб до рандомизирането е 4,5 месеца.

Първичната крайна точка на проучването е преживяемост без инвазивно заболяване (invasive disease-free survival,iDFS). Вторичните крайни точки на проучването включват преживяемост без заболяване (disease-free survival,DFS), включително дуктален карцином *in situ* (disease-free survivalincluding ductal carcinoma *in situ*,DFS-DCIS), време до поява на метастази (time to distant recurrence,TTDR), преживяемост без метастази (distant disease-free survival,DDFS), кумулативна честота на рецидиви на централната нервна система и обща преживяемост (overall survival,OS).

Първичният анализ на проучването след 2 години след рандомизирането показва, че Nerlynx значително намалява риска от рецидив на инвазивна болест или смърт при 33 % (HR = 0,67 с 95 % CI (0,49; 0,91), двустранно $p = 0,011$) в ITT популацията.

Таблица 6: Първични резултати за ефикасност след 2 години — ITT популация и популация с хормон-рецептор позитивен статус, на които е оставало по-малко от една година до завършване на лечението с трастузумаб

| Променлива | Оценени 2-годишни периоди без събитие ¹ (%) | | Коефициент на риск (95 % CI) ² | P-стойност ³ |
|---|--|---------------------|---|-------------------------|
| | Nerlynx (N = 1 420) | Плацебо (N = 1 420) | | |
| | ITT популация | | | |
| Преживяемост без инвазивно заболяване | 94,2 | 91,9 | 0,67 (0,49; 0,91) | 0,011 |
| Преживяемост без заболяване, включително дуктален карцином <i>in situ</i> | 94,2 | 91,3 | 0,62 (0,46; 0,84) | 0,002 |
| Преживяемост без отдалечено заболяване | 95,3 | 94,0 | 0,75 (0,53; 1,06) | 0,110 |
| Време до поява на отдалечен рецидив | 95,5 | 94,2 | 0,74 (0,52; 1,06) | 0,102 |
| Поява на метастазив ЦНС | 0,92 | 1,16 | – | 0,586 |

| Променлива | Оценени 2-годишни периоди без събитие ¹ (%) | | Коефициент на риска (95 % CI) ² | Р-стойност ³ |
|--|--|-------------------|---|-------------------------|
| | Nerlynx (N = 671) | Плацебо (N = 668) | Съотношение на риска (95 % CI) ⁴ | Р-стойност ⁵ |
| Популация с хормон-рецептор позитивен статус, на които е оставало по-малко от една година до завършване на лечението с трастузумаб | | | | |
| Преживяемост без инвазивно заболяване | 95,3 | 90,9 | 0,50 (0,31; 0,78) | 0,003 |
| Преживяемост без заболяване, включително дуктален карцином <i>in situ</i> | 95,3 | 90,1 | 0,45 (0,28; 0,71) | <0,001 |
| Преживяемост без отдалечено заболяване | 96,1 | 93,0 | 0,53 (0,31; 0,88) | 0,015 |
| Време до поява на отдалечен рецидив | 96,3 | 93,3 | 0,53 (0,30; 0,89) | 0,018 |
| Поява на рецидив в ЦНС | 0,34 | 1,01 | – | 0,189 |

ЦНС = централна нервна система.

¹ Проценти без събития за всички крайни точки, с изключение на рецидиви на ЦНС, за които се съобщава кумулативна честота.

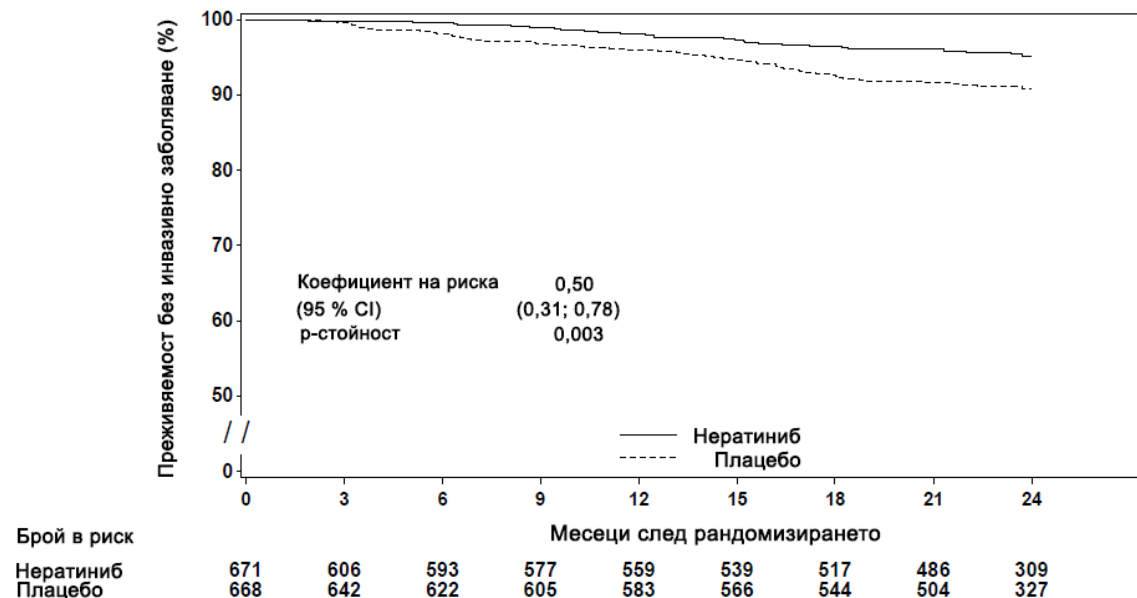
² Стратифициран модел на Cox за пропорционалност на рисковете.

³ Стратифициран двустранен log-rank тест за всички крайни точки, с изключение на рецидивите на ЦНС, за които е използван методът на Gray.

⁴ Нестратифициран модел на Cox за пропорционалност на рисковете.

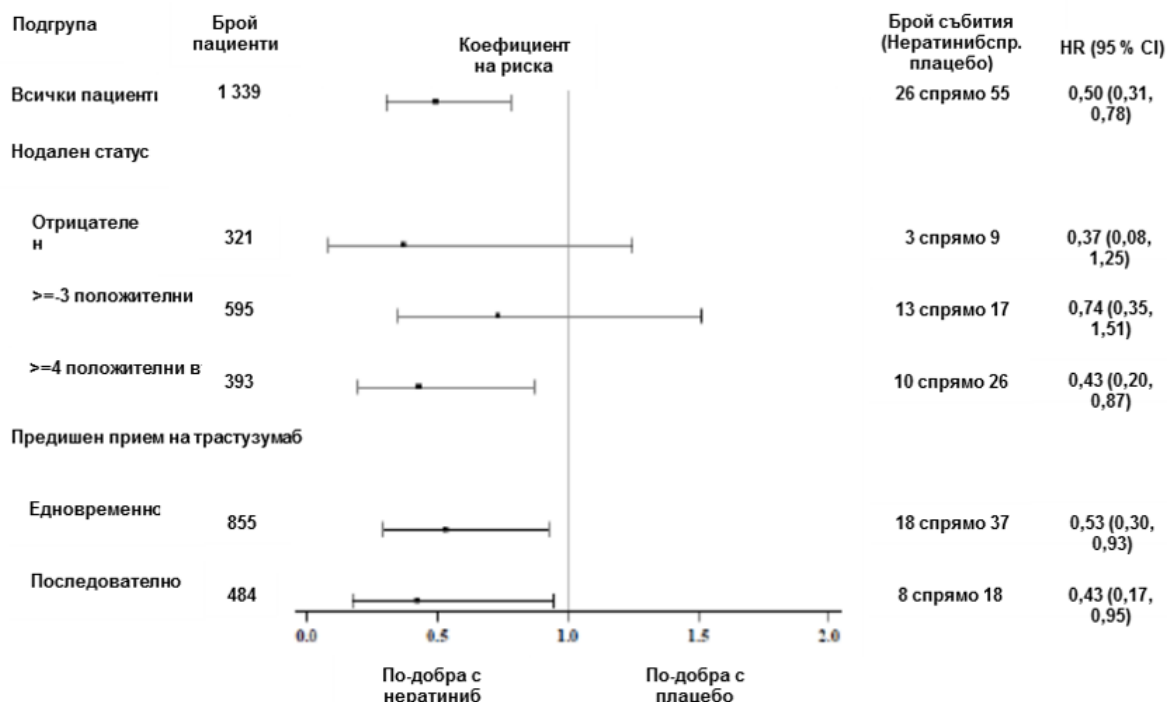
⁵ Нестратифициран двустранен log-rank тест за всички крайни точки, с изключение на рецидивите на ЦНС, за които е използван методът на Gray.

Фигура 1: Криви на Kaplan-Meier за преживяемост без инвазивно заболяване — популация с хормон-рецептор позитивен статус, на която е оставало по-малко от една година до завършване на лечението с трастузумаб



При пациенти, които са хормон-рецептор позитивни, на които е оставало по-малко от една година до завършване на лечението с трастузумаб, относителната полза от лечението с Nerlynx в рамките на предварително определените подгрупи пациенти е представена на фигура 2.

Фигура 2: Пациенти с хормон-рецептор позитивен статус, на които е оставало по-малко от една година до завършване на лечението с трастузумаб, преживяемост без инвазивно заболяване по подгрупа пациенти



Забележка: Не са показани пациентите ($n = 30$) с неизвестен нодален статус, защото HR не може да бъде изчислен.

При пациенти, които са хормон-рецептор негативни, независимо от времето след лечението с трастузумаб, коефициентът на риск за iDFS на 2 години е 0,94 при 95 % CI (0,61; 1,46). При тази популация ефикасност не е демонстрирана.

Приблизително 75 % от пациентите са дали повторно съгласие за продължение на проследяването след 24 месеца. Наблюденията с липсващи данни са цензурирани на последната дата на оценката. Докато ползата от лечението с Nerlynx пред плацебо се поддържа пет години, размерът на ефекта не може да бъде оценен надеждно.

Медианата на времето на проследяване на OS в ИТТ популация е 8,06 години– 8,03 години в рамото на нератиниб и 8,10 години в рамото на плацебо, като преживяемостта е проследявана в продължение на 8 или повече години при общо 1 542 (54,3 %) пациенти– 746 в рамото на нератиниб и 796 (56,1 %) в рамото на плацебо. Броят на смъртните случаи е 264 (9,3 %), от тях 127 (8,9 %) при пациентите, лекувани с нератиниб и 137 (9,6 %) при пациентите на плацебо. Няма статистически значима разлика в OS между Nerlynx и рамото на плацебо [HR 0,96 (95 % CI: 0,75; 1,22)] в ИТТ популацията при медиана на проследяване 8,06 години.

В популацията с хормон-рецептор позитивен статус, при която е оставало по-малко от една година до завършване на лечението с трастузумаб, медианата на проследяване е 8,0 години в рамото на нератиниб и 8,1 години в рамото на плацебо, като преживяемостта е проследявана в продължение на 8 или повече години при общо 1 339 (47,1 %) пациенти– 671 (23,6 %) в рамото на нератиниб и 668 (23,5 %) в рамото на плацебо. Броят на смъртните случаи в тази субпопулация е 55 (8,2 %) при пациентите, лекувани с нератиниб и 68 (10,2 %) при пациентите на плацебо [HR 0,83 (95 % CI; 0,58; 1,18)].

Педиатрична популация

Европейската агенция по лекарствата освобождава от задължението за предоставяне на резултатите от проучванията във всички подгрупи на педиатричната популация за лечение на рак на гърдата.

5.2 Фармакокинетични свойства

Балансът на масите след приложение на единична перорална доза 200 mg нератиниб е проучен при шест здрави лица.

Абсорбция

След перорално приложение на 240 mg нератиниб абсорбцията е бавна и пиковите плазмени концентрации на нератиниб настъпват около 7 часа след приложението. В сравнение с приложението на гладно единична доза 240 mg нератиниб, приемана с храната, увеличава C_{max} и AUC съответно със 17 % и 13 %. Единична перорална доза 240 mg нератиниб, приета с храна с високо съдържание на мазнини, повишава C_{max} и AUC с приблизително 100 %. В проучване за баланс на масите общото възстановяване (екскреция с урина и фецес) на непроменения нератиниб и метаболитите му показва, че абсорбираната фракция нератиниб е минимум 10 %, а най-вероятно над 20 %. В допълнение, моделните прогнози предполагат, че общата абсорбирана фракция в червата (f_a) е 26 %.

In vitro разтворимостта на нератиниб зависи от рН. Леченията, които повишават рН в стомашно-чревния тракт, може да понижат абсорбцията на нератиниб, водейки до понижаване на системната експозиция.

Разпределение

Свързването на нератиниб с човешки плазмени протеини, включително ковалентно свързване с човешки серумен албумин (HSA), е повече от 98 % и е независимо от концентрацията на тествания нератиниб. Нератиниб се свързва предимно с HSA и с човешки алфа-1 кисел гликопротеин (AAG). Свързването на основния М6 метаболит (М6) с човешките плазмени протеини е било над 99 % и независимо от тестваните концентрации на М6. *In vitro* проучванията показват, че нератиниб е субстрат на Р-гликопротеин (P-gp) (вж. точки 4.2, 4.3, 4.4 и 4.5) и BCRP. *In vitro* проучванията показват, че нератиниб и основният му метаболит М6 не са субстрати на чернодробните ъптейк транспортери OATP1B1*1a и OATP1B3 при съответната клинична концентрация.

Биотрансформация

Нератиниб се метаболизира предимно в чернодробните микrozоми от CYP3A4 и в по-малка степен от флавин-съдържащата монооксигеназа (FMO).

Предварителното метаболитно профилиране в човешката плазма показва, че след перорално приложение нератиниб претърпява окислителен метаболизъм от CYP3A4. Циркулиращите метаболити включват нератиниб пиридин N-оксид (M3), N-дезметил нератиниб (M6), нератиниб диметиламин N-оксид (M7) и следи от хидроксил нератиниб N-оксид и нератиниб бис-N-оксид (M11). Нератиниб представлява най-важният компонент в плазмата и никой от циркулиращите метаболити (M2, M3, M6, M7 и M11) не надвишава 8 % от общата експозиция на нератиниб плюс метаболитите му след перорално приложение на нератиниб. Метаболитите на нератиниб M3, M6, M7 и M11 показват подобна на нератиниб активност срещу клетки, експресиращи ERBB1, ERBB2 (HER2) и ERBB4 при *in vitro* ензимно (анализи на свързване) или клетъчно базирани анализи.

Въз основа на експозиции в стационарно състояние фармакологичната активност се дължи в по-голяма част на нератиниб (73 %), 20 % на експозицията на M6, 6 % на M3, а минимална част (< 1 %) на M7 и M11 според AUC.

Елиминиране

След приложение на единични дози нератиниб средният привиден плазмен полуживот на нератиниб при пациентите е 17 часа.

Екскрецията на нератиниб е основно чрез изпражненията

След приложението на единична радиоизотопно маркирана доза 240 mg перорален разтвор на нератиниб, 95,5 % и 0,96 % от приложената доза е възстановена съответно в изпражненията и урината.

Екскрецията е бърза и пълна, като по-голямата част от дозата е възстановена в изпражненията, в рамките на 48 часа и 96,5 % от общата радиоактивност (61 %) се възстановява в екскретите след 8 дни. Непромененият нератиниб е бил най-разпространеният вид в екскретите, представлявайки 62,1 % от общата доза, възстановена в екскретите. Най-разпространените метаболити в изпражненията са били М6 (19,7 % от приложената доза), следвани от М2, М3 и М7, всички под 10 % от приложената доза.

Взаимодействия с лекарствени продукти

Ефект на индуктор на CYP3A4/P-гр върху нератиниб

След съпътстващо приложение на 240 mg нератиниб с многократни дози от 600 mg рифампицин, силен индуктор на CYP3A4/P-гр, експозицията на нератиниб е намалела значително, съответно със 76 % и 87 % за C_{max} и AUC, в сравнение със самостоятелното приложение на нератиниб (вж. точки 4.3 и 4.5).

Ефект на инхибитори на CYP3A4/P-гр върху нератиниб

Едновременното приложение на единична перорална доза 240 mg нератиниб в присъствие на кетоконазол (400 mg веднъж дневно за 5 дни), силен инхибитор на CYP3A4/P-гр, повишава системната експозиция на нератиниб, съответно 3,2 и 4,8 пъти за C_{max} и AUC, в сравнение със самостоятелното приложение на нератиниб.

Прогнози, базирани на модели, предполагат, че едновременното приложение на единична перорална доза 240 mg нератиниб в присъствие на флуконазол (200 mg веднъж дневно за 8 дни), умерен инхибитор на CYP3A4, повишава системната експозиция на нератиниб, съответно 1,3 и 1,7 пъти за C_{max} и AUC, в сравнение със самостоятелното приложение на нератиниб.

Прогнози, базирани на модели, предполагат, че едновременното приложение на единична перорална доза 240 mg нератиниб в присъствие на верапамил (120 mg два пъти дневно за 8 дни), умерен инхибитор на CYP3A4/силен на P-гр, повишава системната експозиция на нератиниб, съответно 3,0 и 4,0 пъти за C_{max} и AUC, в сравнение със самостоятелното приложение на нератиниб (вж. точки 4.2, 4.4 и 4.5).

Ефект на лекарства, променящи стомашното рН върху нератиниб

Едновременното приложение на лансопризол или ранитидин (1 x 300 mg) с единична доза 240 mg нератиниб при здрави доброволци довежда до понижаване на експозицията на нератиниб, съответно с около 70 % или 50 %. Степента на взаимодействие на ранитидин върху AUC на нератиниб е намалена с около 25 % чрез разпределяне на приложението на ранитидин (2 x 150 mg) 2 часа след приложението на нератиниб (вж. точки 4.2, 4.4 и 4.5).

Ефект на други видове лечение върху нератиниб

Не са наблюдавани очевидни клинично значими взаимодействия от типа “лекарство-лекарство“ с нератиниб при едновременно приложение с капцитабин, паклитаксел, трастузумаб, винорелбин или противодиарийни препарати (лоперамид) (вж. точка 4.5).

Ефект на нератиниб върху субстрати на CYP

Нератиниб и метаболитът М6 не са мощни директни инхибитори на CYP1A2, 2A6, 2B6, 2C8, 2C9, 2D6 или 3A4 и не се очаква зависимо от времето инхибиране. Нератиниб не индуцира CYP1A2, 2B6, 2C9 или 3A4.

Ефект на нератиниб върху транспортери

Не е наблюдавано клинично значимо инхибиране на действието на човешкия ефлуксен транспортер BSEP *in vitro*, отчетена е стойност на IC50 > 10 µM. Нератиниб при 10 µM изглежда инхибира ефлуксията на транспортера BCRP, което може да е клинично значимо на чревно ниво (вж. точка 4.5).

При проучванията *in vitro* нератиниб се проявява като инхибитор на ефлуксията на транспортери Р-гликопротеини (P-gp), което е допълнително потвърдено от клинично проучване.

Многократните перорални дози 240 mg нератиниб повишават експозицията на дигоксин (съответно 54 % и 32 % повишение на C_{max} и AUC), без да влияят върху нивото на бъбречния му клирънс (вж. точки 4.4 и 4.5).

Нератиниб не води до инхибиране на активността спрямо ъптейк транспортерите, OATP1B1*1a, OATP1B3, OAT1, OAT3 и OCT2, а отчетените стойности на IC50 са > 10 µM.

Нератиниб води до инхибиране на активността на ъптейк транспортера OCT1, със стойност на IC50 2,9 µM.

Специални популации

Бъбречно увреждане

Не са провеждани фармакокинетични проучвания при пациенти с бъбречно увреждане или подложени на диализа. Популационното фармакокинетично моделиране показва, че креатининовият клирънс не обяснява вариабилността между пациентите, поради което не се препоръчват промени на дозата при пациенти с леко до умерено бъбречно увреждане (вж. точки 4.2 и 4.4).

Чернодробно увреждане

Нератиниб се метаболизира в голяма степен в черния дроб. При пациенти с тежко предшестващо чернодробно увреждане (клас C по Child Pugh) без рак, клирънсът на нератиниб намалява с 36 %, а експозицията на нератиниб нараства около 3 пъти в сравнение с тази при здрави доброволци (вж. точки 4.2 и 4.3).

5.3 Предклинични данни за безопасност

Нежеланите реакции, които не се наблюдават при клиничните проучвания, но се наблюдават при животни при нива на експозиция, подобни на нивата при клинична експозиция, с възможно значение за клиничната употреба са, както следва:

Канцерогенеза, мутагенеза

В стандартната група проучвания за генотоксичност Nerlynx не е нито кластогенен, нито мутагенен.

Метаболитите на нератиниб M3, M6, M7 и M11 са дали отрицателен резултат в стандартната група от *in vitro* проучвания за генотоксичност.

В 6-месечно проучване за канцерогенност при трансгенни мишки Tg.rasH2 и от 2-годишните данни при плъхове не са установени признаци на канцерогенен потенциал.

Репродуктивна токсичност

При зайци липсва ефект върху чифтосването или способността на животните да забременеят, но ембриофетален леталитет и фетални морфологични аномалии (напр. куполообразна глава, дилатация на мозъчните вентрикули, както и деформирани предни фонтанели и разширени предни и/или задни фонтанели) са наблюдавани при дози, които могат да се считат за клинично значими.

Оценка на риска за околната среда (ERA)

Проучванията за оценка на риска за околната среда показват, че нератиниб има явен потенциал да бъде устойчив, биоакумулиращ и токсичен за околната среда (вж. точка 6.6).

6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ

6.1 Списък на помощните вещества

Ядро на таблетката

Манитол (E421)

Микрокристална целулоза

Кросповидон

Повидон

Силициев диоксид, колоиден безводен

Магнезиев стеарат

Таблетна обвивка

Поли(винолов алкохол)

Титанов диоксид (E171)

Макрогол

Талк

Железен оксид, червен (E172)

6.2 Несъвместимости

Неприложимо.

6.3 Срок на годност

3 години.

6.4 Специални условия на съхранение

Съхранявайте бутилката плътно затворена, за да се предпази от влага.

Този лекарствен продукт не изисква специални температурни условия на съхранение.

6.5 Вид и съдържание на опаковката

Бяла, кръгла бутилка с обем 60 ml от полиетилен с висока плътност (HDPE) и термозалепващо се вътрешно фолио, с полипропиленова, защитена от деца запушалка.

Във всяка бутилка с таблетки е поместена капсула от HDPE с 1 g сушител силикагел.

Всяка бутилка съдържа 180 таблетки.

6.6 Специални предпазни мерки при изхвърляне

Този лекарствен продукт може да представлява риск за околната среда (вж. точка 5.3).

Неизползваният лекарствен продукт или отпадъчните материали от него трябва да се изхвърлят в съответствие с местните изисквания.

7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

PIERRE FABRE MEDICAMENT
Les Cauquillous
81500 Lavaur
Франция

8. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

EU/1/18/1311/001

9. ДАТА НА ПЪРВО РАЗРЕШАВАНЕ/ПОДНОВЯВАНЕ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Дата на първо разрешаване: 31 август 2018 г.
Дата на последно подновяване:

10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА

Подробна информация за този лекарствен продукт е предоставена на уебсайта на Европейската агенция по лекарствата <http://www.ema.europa.eu>

ПРИЛОЖЕНИЕ II

- A. ПРОИЗВОДИТЕЛ, ОТГОВОРЕН ЗА ОСВОБОЖДАВАНЕ НА ПАРТИДИ**
- B. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА ДОСТАВКА И УПОТРЕБА**
- C. ДРУГИ УСЛОВИЯ И ИЗИСКВАНИЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**
- D. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА БЕЗОПАСНА И ЕФЕКТИВНА УПОТРЕБА НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ**

A. ПРОИЗВОДИТЕЛ, ОТГОВОРЕН ЗА ОСВОБОЖДАВАНЕ НА ПАРТИДИ

Име и адрес на производителя, отговорен за освобождаване на партидите

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

B. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА ДОСТАВКА И УПОТРЕБА

Лекарственият продукт се отпуска по ограничено лекарско предписание (вж. Приложение I: Кратка характеристика на продукта, точка 4.2).

C. ДРУГИ УСЛОВИЯ И ИЗИСКВАНИЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

- **Периодични актуализирани доклади за безопасност**

Изискванията за подаване на периодични актуализирани доклади за безопасност за този лекарствен продукт са посочени в списъка с референтните дати на Европейския съюз (EURD списък), предвиден в чл. 107в, ал. 7 от Директива 2001/83/ЕО, и във всички следващи актуализации, публикувани на европейския уебпортал за лекарства.

D. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА БЕЗОПАСНА И ЕФЕКТИВНА УПОТРЕБА НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

- **План за управление на риска (ПУР)**

ПУР трябва да извършва изискваните дейности и действия, свързани с проследяване на лекарствената безопасност, посочени в одобрения ПУР, представен в Модул 1.8.2 на разрешението за употреба, както и при всички следващи съгласувани актуализации на ПУР.

Актуализиран ПУР трябва да се подава:

- по искане на Европейската агенция по лекарствата;
 - винаги, когато се изменя системата за управление на риска, особено в резултат на получаване на нова информация, която може да доведе до значими промени в съотношението полза/риск, или след достигане на важен етап (във връзка с проследяване на лекарствената безопасност или свеждане на риска до минимум).
- **Допълнителни мерки за свеждане на риска до минимум**

Преди пускането на Nerlynx на пазара във всяка от държавите членки притежателят на разрешението за употреба (ПУР) трябва да съгласува с националния компетентен орган съдържанието и формата на обучителната програма, включително средствата за комуникация, начините на разпространение и всички други аспекти на програмата.

ПУР трябва да гарантира, че във всяка държава членка, в която се предлага Nerlynx, всички медицински специалисти, от които се очаква да предписват/отпускат Nerlynx, както и всички пациенти/болногледачи, от които се очаква да използват Nerlynx, имат достъп до/са снабдени със следния обучителен пакет:

- Обучителен материал за лекаря

- **Пакет с информацията за пациента**

Обучителният материал за лекаря трябва да съдържа:

- Кратка характеристика на продукта
- Ръководство за медицинските специалисти
- Обучителен материал за пациента
- **Ръководството за медицинските специалисти** трябва да съдържа следните основни елементи:
 - Наименование на продукта, активно вещество и одобрено показание на продукта
 - Подходяща информация относно съображенията за безопасност „Стомашно-чревна токсичност (диария)“ (напр. сериозност, тежест, честота, време до поява, продължителност, обратимост на НС, както е приложимо)
 - Подробности за популацията с по-висок риск по отношение на съображенията за безопасност
 - Основно послание, което да се съобщава при консултиране на пациентите, за това как да се предотврати и сведе до минимум стомашно-чревната токсичност чрез подходящо наблюдение и лечение:
 - профилактично лечение с противодиарен лекарствен продукт
 - промени в хранителния прием
 - промяна на дозата (с указание за коригиране на дозите)/прекъсване на лечението
 - Важността от това обучителните материали да бъдат раздадени на пациентите/болногледачите в края на консултирането
 - Забележки относно значението на съобщаването на НЛР
- **Обучителен материал за пациента:**

Пакетът с информацията за пациента трябва да съдържа:

- Листовка
- Ръководство за лечение на пациента/болногледача
- „Моят дневник за лечение“

Ръководството на пациента/болногледача трябва да съдържа следните основни послания (на разбираем език)

- Наименование на продукта, активно вещество и одобрено показание на продукта
- Съответна информация за стомашно-чревна токсичност (диария) (напр. признаците и симптомите трябва да бъдат подробно описани (сериозност, тежест, честота, време до поява, продължителност, рискове и последици)).

- Основни послания как да се предотврати и сведе до минимум токсичността по отношение на стомашно-чревния тракт чрез подходящо наблюдение (по отношение на дневника за лечение) и лечение:
 - профилактично лечение с противодиарийен лекарствен продукт
 - промени в хранителния прием
 - кога да се предупредят медицинските специалисти и значението на по-нататъшната корекция на лечението
- Бележка относно значението на това да се прочита листовката
- Бележки относно значението на съобщаването на НЛР

ПРИЛОЖЕНИЕ III
ДАНИИ ВЪРХУ ОПАКОВКАТА И ЛИСТОВКА

A. ДАНИИ ВЪРХУ ОПАКОВКАТА

ДАНИИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ВТОРИЧНАТА ОПАКОВКА И ПЪРВИЧНАТА ОПАКОВКА

КАРТОНЕНА ОПАКОВКА И БУТИЛКА

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Nerlynx 40 mg филмирани таблетки
нератиниб

2. ОБЯВЯВАНЕ НА АКТИВНОТО(ИТЕ) ВЕЩЕСТВО(А)

Всяка филмирана таблетка съдържа нератиниб малеат, еквивалентен на 40 mg нератиниб.

3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА

4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА

180 таблетки

5. НАЧИН НА ПРИЛОЖЕНИЕ И ПЪТ НА ВЪВЕЖДАНЕ

Преди употреба прочетете листовката.
Перорално приложение

6. СПЕЦИАЛНО ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ, ЧЕ ЛЕКАРСТВЕНИЯТ ПРОДУКТ ТРЯБВА ДА СЕ СЪХРАНЯВА НА МЯСТО ДАЛЕЧЕ ОТ ПОГЛЕДА И ДОСЕГА НА ДЕЦА

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

7. ДРУГИ СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ, АКО Е НЕОБХОДИМО

Не гълтайте сушителя.

8. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

Картонена опаковка:

Годен до:

Бутилка:

EXP

9. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ

Съхранявайте бутилката плътно затворена, за да се предпази от влага.

10. СПЕЦИАЛНИ ПРЕДПАЗНИ МЕРКИ ПРИ ИЗХВЪРЛЯНЕ НА НЕИЗПОЛЗВАНА ЧАСТ ОТ ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ ИЛИ ОТПАДЪЧНИ МАТЕРИАЛИ ОТ ТЯХ, АКО СЕ ИЗИСКВАТ ТАКИВА

Неизползваният лекарствен продукт или отпадъчните материали от него трябва да се изхвърлят в съответствие с местните изисквания.

11. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

PIERRE FABRE MEDICAMENT
Les Cauquillous
81500 Lavaur
Франция

12. НОМЕР НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

EU/1/18/1311/001

13. ПАРТИДЕН НОМЕР

Партида:

14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ

15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА

16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА

Картонена опаковка:
nerlynx 40 mg

17. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДВУИЗМЕРЕН БАРКОД

Картонена опаковка:
Двуизмерен баркод с включен уникален идентификатор.

18. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДАННИ ЗА ЧЕТЕНЕ ОТ ХОРА

Картонена опаковка:
PC
SN
NN

В. ЛИСТОВКА

Листовка: информация за пациента

Nerlynx 40 mg филмирани таблетки нератиниб (neratinib)

Прочетете внимателно цялата листовка, преди да започнете да приемате това лекарство, тъй като тя съдържа важна за Вас информация.

- Запазете тази листовка. Може да се наложи да я прочетете отново.
- Ако имате някакви допълнителни въпроси, попитайте Вашия лекар или фармацевт.
- Това лекарство е предписано лично на Вас. Не го преотстъпвайте на други хора. То може да им навреди, независимо че признаците на тяхното заболяване са същите като Вашите.
- Ако получите някакви нежелани реакции, уведомете Вашия лекар или фармацевт. Това включва и всички възможни нежелани реакции, неописани в тази листовка. Вижте точка 4.

Какво съдържа тази листовка

1. Какво представлява Nerlynx и за какво се използва
2. Какво трябва да знаете, преди да приемете Nerlynx
3. Как да приемате Nerlynx
4. Възможни нежелани реакции
5. Как да съхранявате Nerlynx
6. Съдържание на опаковката и допълнителна информация

1. Какво представлява Nerlynx и за какво се използва

Какво представлява Nerlynx

Nerlynx съдържа активното вещество нератиниб. Той принадлежи към група лекарства, наречени „инхибитори на тирозинкиназата“, които се използват за блокиране на раковите клетки и лечение на рак на гърдата.

За какво се използва Nerlynx

Nerlynx се използва при пациенти, които имат рак на гърдата в ранен стадий, който:

- е положителен по отношение на наличието на хормон-рецептор (HR-положителен) и на рецептор 2 на човешкия епидермален растежен фактор - (HER2-положителен) и
- е лекуван преди това с друго лекарство, наречено „трастузумаб“.

„HER2 рецепторите“ са протеини, намиращи се на повърхността на клетките в организма. Те помагат да се контролира как растат здравите клетки на гърдата. При HER2-положителния рак на гърдата, раковите клетки имат голямо количество HER2 рецептори по повърхността си. Това води до деленето и растежа на раковите клетки.

„Хормон-рецепторите“ също са протеини, които се образуват в клетките на някои определени тъкани. Естрогените и прогестеронът се свързват с тези протеини и регулират клетъчната активност. При HR-положителен рак на гърдата деленето и растежът на туморните клетки могат да бъдат засилени при наличие на естрогени и/или прогестерон.

Преди да използвате Nerlynx, ракът трябва да се изследва, за да се докаже, че е HR-положителен и HER2-положителен. Необходимо е също преди това да сте преминали лечение с трастузумаб.

Как действа Nerlynx

Nerlynx действа, като блокира HER2 рецепторите върху раковите клетки. Това помага да се спре деленето и растежа на клетките.

2. Какво трябва да знаете, преди да приемете Nerlynx

Не приемайте Nerlynx

- ако сте алергични към нератиниб или към някоя от останалите съставки на това лекарство (изброени в точка б),
- ако имате тежък чернодробен проблем,
- ако приемате рифампицин (лекарство за лечение на ТБ),
- ако приемате карбамазепин или фенитоин (лекарства за лечение на пристъпи),
- ако приемате жълт кантарион (билков продукт за лечение на депресия).

Предупреждения и предпазни мерки

Говорете с Вашия лекар или фармацевт, преди да приемете Nerlynx.

Трябва да приемате противодиарийно лекарство, когато започнете лечение с Nerlynx

Nerlynx може да причини диария в началото на лечението. Трябва да приемате противодиарийно лекарство, за да не стане диарията тежка и да не се дехидратирате по време на лечението с Nerlynx.

Тестове и изследвания за чернодробни проблеми

Nerlynx може да предизвика промени в чернодробната функция — те се установяват при кръвни изследвания. Вашият лекар ще направи кръвни изследвания преди и по време на лечението Ви с Nerlynx. Вашият лекар ще спре лечението Ви с Nerlynx, ако изследванията на чернодробната функция показват наличие на сериозни проблеми.

Деца и юноши

Не използвайте при деца на възраст под 18 години. Безопасността и ефективността на Nerlynx не е проучвана в тази възрастова група.

Други лекарства и Nerlynx

Информирайте Вашия лекар или фармацевт, ако приемате, наскоро сте приемали или е възможно да приемате други лекарства. Това е така, защото Nerlynx може да повлияе на начина на действие на някои други лекарства. Освен това някои други лекарства могат да повлияят на начина, по който действа Nerlynx.

По-специално уведомете Вашия лекар или фармацевт, ако приемате някое от следните лекарства:

- рифампицин – лекарство за лечение на туберкулоза
- карбамазепин, фенобарбитал или фенитоин – лекарства за лечение на пристъпи
- жълт кантарион – билков продукт за лечение на депресия
- кетоконазол, вориконазол, итраконазол или флуконазол — лекарства за лечение на гъбични инфекции
- еритромицин или кларитромицин – лекарства за лечение на бактериални инфекции
- протеазни инхибитори – антивирусни лекарства
- нефазодон – лекарство за лечение на депресия
- дилтиазем или верапамил – лекарства за лечение на високо кръвно налягане и болки в гръдния кош
- дабигатран или дигоксин — лекарство за лечение на сърдечни проблеми
- розувастатин – лекарство за лечение на хиперхолестеролемия
- иринотекан – лекарство, използвано за лечение на колоректален рак
- сулфасалазин – чревно противовъзпалително лекарство
- лекарства за лечение на стомашни проблеми като:
 - лансопризол, омепразол или подобни лекарства, наречени „инхибитори на протонната помпа“ или PPI, не се препоръчват.
 - ранитидин, циметидин или подобни лекарства, известни като „H₂-рецепторни антагонисти“. – Нератиниб трябва да се приема 10 часа след дозата от H₂-рецепторния антагонист и поне 2 часа преди следващата доза от H₂-рецепторния антагонист

- антиацидни лекарства — необходимо е да се спазва интервал от най-малко 3 часа между употребата на тези лекарства и Nerlynx.

Ако някое от гореизброените се отнася за Вас (или не сте сигурни), говорете с Вашия лекар или фармацевт, преди да приемете Nerlynx.

Nerlynx с храна и напитки

Не консумирайте грейпфрут или нар, докато приемате Nerlynx — това включва ядене на плода, пиене на сок или приемане на добавка, която може да го съдържа. Причината е, че тези плодове могат да взаимодействат с Nerlynx и да повлияят на начина на действие на лекарството.

Бременност

Ако сте бременна, лекарят ще прецени потенциалната полза за Вас и риска за плода, преди да Ви назначи това лекарство. Ако забременеете по време на приема на това лекарство, лекарят ще прецени потенциалната полза за Вас и риска за плода от продължаването на лечението с това лекарство.

Контрацепция

Жените, които могат да забременеят, трябва да използват ефективен метод за контрацепция, включващ бариерен метод:

- докато приемат Nerlynx и
- в продължение на един месец след края на лечението.

Мъжете трябва да използват ефективен бариерен метод за контрацепция, например презерватив:

- докато приемат Nerlynx и
- и в продължение на три месеца след края на лечението.

Кърмене

Говорете с Вашия лекар, преди да приемете Nerlynx, ако кърмите или планирате да кърмите, тъй като малки количества от това лекарство могат да преминат в кърмата. Вашият лекар ще обсъди с Вас ползите и рисковете от приемането на Nerlynx през този период от време.

Шофиране и работа с машини

Nerlynx повлиява в малка степен способността за шофиране и работа с машини. Нежеланите реакции на Nerlynx (напр. дехидратация и замаяване в резултат на диария, умора и припадък) могат да повлияят върху начина, по който се извършват задачи, изискващи преценка, двигателни или когнитивни способности.

3. Как да приемате Nerlynx

Винаги приемайте това лекарство точно както Ви е казал Вашият лекар. Ако не сте сигурни в нещо, попитайте Вашия лекар или фармацевт.

Каква доза Nerlynx да приемате

Препоръчителната доза Nerlynx е 6 таблетки веднъж дневно (общо 240 mg).

- Приемайте таблетките с храна. Не ги разтрошавайте или разтваряйте.
- Приемайте всички таблетки с вода, по едно и също време всеки ден, за предпочитане сутрин.

Курсът на лечение е една година.

Трябва да приемате противодиарийно лекарство, когато започнете лечение с Nerlynx
Nerlynx може да предизвика диария в началото на лечението, освен ако не се приема противодиарийно лекарство за предотвратяване или намаляване на диарията. Диарията обикновено започва в началото на лечението с Nerlynx и може да е тежка, предизвиквайки дехидратиране.

- Започнете да приемате противодиарийното лекарство, предписано от Вашия лекар, с първата доза Nerlynx.
- Вашият лекар ще Ви каже как да приемате лекарството против диария.
- Продължете да приемате противодиарийни лекарства през първите 1-2 месеца от лечението с Nerlynx. Вашият лекар ще Ви каже дали трябва да продължите да приемате лекарства против диария след първите два месеца, за да контролирате диарията.
- Вашият лекар също ще Ви каже дали трябва да промените дозата на Nerlynx поради диария.

Ако сте приели повече от необходимата доза Nerlynx, незабавно се свържете с лекар или отидете в болница. Вземете опаковката на лекарството със себе си.

Някои нежелани реакции, свързани с приема на по-висока от необходимата доза Nerlynx, са: диария, гадене, повръщане и дехидратация.

Ако сте пропуснали да приемете Nerlynx

- Ако пропуснете да приемете доза, изчакайте до следващия ден, преди да приемете следващата доза.
- Не вземайте двойна доза, за да компенсирате пропуснатата доза.

Ако сте спрели приема на Nerlynx

- Не трябва да спирате приема на Nerlynx, без да говорите с Вашия лекар.

Ако имате някакви допълнителни въпроси, свързани с употребата на това лекарство, попитайте Вашия лекар или фармацевт.

4. Възможни нежелани реакции

Както всички лекарства, това лекарство може да предизвика нежелани реакции, въпреки че не всеки ги получава. При прием на това лекарство могат да възникнат следните нежелани реакции:

Диария

Nerlynx може да предизвика диария в началото на лечението, освен ако не се вземат противодиарийни лекарства за предотвратяване или намаляване на диарията. Диарията може да е тежка и да доведе до дехидратация. Вижте точка 3 за повече информация относно противодиарийното лекарство, което трябва да приемете едновременно с Nerlynx.

Говорете с Вашия лекар, ако:

- имате диария, която не отшумява — той ще Ви посъветва как да контролирате диарията.
- усещате замаяване или слабост от диарията — алтернативен вариант е веднага да отидете в болницата.

Проблеми с черния дроб

Nerlynx може да предизвика промени в чернодробната функция — те се установяват при кръвни изследвания. Може да имате или да нямате признаци или симптоми на чернодробни проблеми (напр. пожълтяване на кожата и/или очите, тъмна урина или светли изпражнения). Вашият лекар ще направи кръвни изследвания преди и по време на лечението Ви с Nerlynx. Вашият лекар ще спре лечението Ви с Nerlynx, ако изследванията на чернодробната функция показват наличие на сериозни проблеми.

Други нежелани реакции

Уведомете Вашия лекар или фармацевт, ако забележите някоя от следните нежелани реакции:

Много чести (може да засегнат повече от 1 на 10 души)

- диария
- болка в стомаха, гадене или повръщане, слаб апетит
- суха или възпалена уста, включително мехури или язви в устата
- обрив
- мускулни спазми или крампи
- чувство на силна умора

Чести (може да засегнат не повече от 1 на 10 души)

- усещане за парене по време на уриниране, както и честа и спешна нужда от уриниране (може да са симптоми на инфекция на пикочните пътища)
- дехидратация
- припадък
- кръвотечение от носа
- леко стомашно разстройство
- сухота в устата
- промени в резултатите от кръвните изследвания на чернодробната функция
- проблеми с ноктите, включително цепене на ноктите или промяна на цвета
- суха кожа, включително напукана кожа
- промени в резултатите от изследванията на бъбречната функция
- загуба на теглото

Нечести (може да засегне до 1 на 1,00 души)

- бъбречна недостатъчност
- промени в резултатите от кръвните изследвания на чернодробната функция (т.е. повишен билирубин в кръвта)

Уведомете Вашия лекар или фармацевт, ако забележите някоя от нежеланите реакции по-горе.

Съобщаване на нежелани реакции

Ако получите някакви нежелани лекарствени реакции, уведомете Вашия лекар или фармацевт. Това включва всички възможни неописани в тази листовка нежелани реакции. Можете също да съобщите нежелани реакции директно чрез [националната система за съобщаване, посочена в Приложение V](#). Като съобщавате нежелани реакции, можете да дадете своя принос за получаване на повече информация относно безопасността на това лекарство.

5. Как да съхранявате Nerlynx

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

Не използвайте това лекарство след срока на годност, отбелязан върху бутилката и картонената опаковка след „Годен до: (EXP)“. Срокът на годност отговаря на последния ден от посочения месец.

Този лекарствен продукт не изисква специални температурни условия на съхранение. Съхранявайте бутилката плътно затворена, за да се предпази от влага.

Не използвайте Nerlynx, ако забележите, че целостта на опаковката е нарушена или ако има признаци на отваряне (напр. вътрешното фолио е нарушено).

Не изхвърляйте лекарствата в канализацията или в контейнера за домашни отпадъци. Попитайте Вашия фармацевт как да изхвърляте лекарствата, които вече не използвате. Тези мерки ще спомогнат за опазване на околната среда.

6. Съдържание на опаковката и допълнителна информация

Какво съдържа Nerlynx

- Активното вещество е нератиниб. Всяка филмирана таблетка съдържа нератиниб малеат, еквивалентен на 40 mg нератиниб.
- Другите съставки са:
 - Ядро на таблетката: манитол (E421), микрокристална целулоза, кросповидон, повидон, колоиден безводен силициев диоксид, магнезиев стеарат
 - Таблетна обвивка: поли(винилов алкохол), титанов диоксид (E171), макрогол, талк, червен железен оксид (E172)

Как изглежда Nerlynx и какво съдържа опаковката

Филмираните таблетки са червени, с овална форма и с надпис „W104“ от едната страна и гладки от другата страна.

Nerlynx филмирани таблетки са опаковани в бяла кръгла бутилка от полиетилен с висока плътност (HDPE) и термозалепващо се вътрешно фолио, гарантиращо защита от отваряне, с полипропиленова, защитена от деца запушалка. Всяка бутилка съдържа 180 филмирани таблетки.

Във всяка бутилка с таблетки е поместена капсула от HDPE с 1 g сушител силикагел. Не гълтайте сушителя. Оставете го в бутилката.

Притежател на разрешението за употреба

PIERRE FABRE MEDICAMENT

Les Cauquillous

81500 Lavaur

Франция

Производител

Pierre Fabre Médicament Production – Cahors

Site de Cahors

Le Payrat

46000 Cahors

Франция

Дата на последно преразглеждане на листовката {ММ/ГГГГ}.

Други източници на информация

Подробна информация за това лекарство е предоставена на уебсайта на Европейската агенция по лекарствата <http://www.ema.europa.eu>.
