

PŘÍLOHA I
SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU

1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

Nerlynx 40 mg potahované tablety

2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Jedna potahovaná tableta obsahuje neratinibi maleas odpovídající neratinibum 40 mg.

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

3. LÉKOVÁ FORMA

Potahovaná tableta.

Oválná červená potahovaná tableta s vyraženým označením „W104“ na jedné straně. Tableta má rozměry 10,5 mm x 4,3 mm a tloušťku 3,1 mm.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikace

Přípravek Nerlynx je indikován k prodloužené adjuvantní léčbě dospělých pacientů s karcinomem prsu v časném stadiu pozitivním na hormonální receptory s nadměrnou expresí/amplifikací HER2, kteří dokončili adjuvantní léčbu založenou na trastuzumabu před méně než jedním rokem.

4.2 Dávkování a způsob podání

Léčbu přípravkem Nerlynx má zahájit a má na ni dohlížet lékař se zkušenostmi s podáváním protinádorových léčivých přípravků.

Dávkování

Doporučená dávka přípravku Nerlynx je 240 mg (šest 40mg tablet) užívaných perorálně jednou denně, a to nepřetržitě po dobu jednoho roku. Přípravek Nerlynx se má užívat s jídlem, pokud možno ráno. Pacienti mají léčbu zahájit během 1 roku od dokončení léčby trastuzumabem.

Úprava dávky v případě nežádoucích účinků

Úprava dávky přípravku Nerlynx se doporučuje na základě individuální bezpečnosti a snášenlivosti. Léčba některých nežádoucích účinků může vyžadovat přerušení podávání přípravku a/nebo snížení dávky, jak je uvedeno v tabulkách 1, 2, 3 a 4.

Podávání přípravku Nerlynx je nutné přerušit:

- u pacientů, kteří se nezotaví na stupeň 0 nebo 1 z toxicity související s léčbou,
- v případě toxicity, která vede ke zpoždění léčby o více než 3 týdny, nebo
- u pacientů, kteří nejsou schopni snášet dávku 120 mg denně.

K úpravám dávky dle klinické indikace mohou vést také další klinické situace (např. netolerovatelné toxicity, přetrvávající nežádoucí účinky stupně 2 atd.).

Tabulka 1: Úpravy dávky přípravku Nerlynx v případě nežádoucích účinků

Úroveň dávky	Dávka přípravku Nerlynx
Doporučená počáteční dávka	240 mg denně
První snížení dávky	200 mg denně
Druhé snížení dávky	160 mg denně
Třetí snížení dávky	120 mg denně

Tabulka 2: Úpravy dávky přípravku Nerlynx a postup – obecné toxicity*

Závažnost toxicity [†]	Opatření
Stupeň 3	Je třeba přerušit podávání přípravku Nerlynx, dokud nedojde k zotavení na stupeň ≤ 1 nebo na výchozí stav do 3 týdnů od ukončení léčby, a poté znovu zahájit podávání přípravku Nerlynx na nejbližší nižší úrovni dávky. Pokud se toxicita stupně 3 neupraví do 3 týdnů, je třeba podávání přípravku Nerlynx trvale ukončit.
Stupeň 4	Je třeba trvale ukončit podávání přípravku Nerlynx.

* Postup v případě průjmu a hepatotoxicity naleznete níže v tabulkách 3 a 4.

[†] Dle kritérií CTCAE v4.0.

Úpravy dávky v případě průjmu

Léčba průjmu vyžaduje správné použití léčivého přípravku proti průjmu, úpravu stravy a náležitě úpravy dávky přípravku Nerlynx. Pokyny pro úpravu dávky přípravku Nerlynx v případě průjmu jsou uvedeny v tabulce 3.

Tabulka 3: Úpravy dávky v případě průjmu

Závažnost průjmu *	Opatření
- Průjem stupně 1 [zvýšení o < 4 stolice za den oproti výchozímu stavu] - Průjem stupně 2 [zvýšení o 4–6 stolic za den oproti výchozímu stavu] trvající < 5 dnů - Průjem stupně 3 [zvýšení o ≥ 7 stolic za den oproti výchozímu stavu; inkontinence, indikována hospitalizace; omezení schopnosti postarat se o sebe v rámci každodenního života] trvající ≤ 2 dny	- Je třeba upravit protiprůjmovou léčbu. - Úprava stravy - Je zapotřebí udržovat příjem tekutin ~ 2 l/den, aby se zabránilo dehydrataci. - Jakmile příhoda odezní na stupeň ≤ 1 nebo na výchozí stav, je třeba zvážit opětovné zahájení protiprůjmové profylaxe při každém následném podání přípravku Nerlynx, je-li to vhodné (viz bod 4.4).

Závažnost průjmu*	Opatření
- Průjem jakéhokoli stupně s komplikacemi† - Průjem stupně 2 trvající 5 dnů nebo déle‡ - Průjem stupně 3 trvající 2 dny až 3 týdny‡	- Přerušení léčby přípravkem Nerlynx - Úprava stravy - Je zapotřebí udržovat příjem tekutin ~2 l/den, aby se zabránilo dehydrataci. - Pokud se průjem upraví na stupeň ≤1 do jednoho týdne nebo dříve, je třeba znovu zahájit léčbu přípravkem Nerlynx ve stejné dávce. - Pokud se průjem upraví na stupeň ≤1 za delší dobu než jeden týden, je třeba znovu zahájit léčbu přípravkem Nerlynx v nižší dávce (viz tabulka 1). - Jakmile příhoda odezní na stupeň ≤1 nebo na výchozí stav, je třeba zvážít opětovné zahájení protiprůjmové profylaxe při každém následném podání přípravku Nerlynx, je-li to vhodné (viz bod 4.4). - Pokud průjem stupně 3 přetrvává déle než 3 týdny, je třeba trvale ukončit podávání přípravku Nerlynx.
Průjem stupně 4 [život ohrožující následky; indikována naléhavá intervence]	Je třeba trvale ukončit léčbu přípravkem Nerlynx.
Průjem se při dávce 120 mg za den vrátí na stupeň 2 nebo vyšší	Je třeba trvale ukončit léčbu přípravkem Nerlynx.

* Dle kritérií CTCAE v4.0.

† Komplikace zahrnují dehydrataci, horečku, hypotenzi, renální selhání nebo neutropenii stupně 3 či 4.

‡ Navzdory léčbě optimální lékařskou terapií.

Úpravy dávky v případě hepatotoxicity

Pokyny pro úpravu dávky přípravku Nerlynx v případě jaterní toxicity jsou uvedeny v tabulce 4 (viz bod 4.4).

Tabulka 4: Úpravy dávky v případě hepatotoxicity

Závažnost hepatotoxicity*	Opatření
- ALT stupně 3 (> 5–20násobek ULN) NEBO - Bilirubin stupně 3 (> 3–10násobek ULN)	- Je třeba ukončit podávání přípravku Nerlynx, dokud nedojde k zotavení na stupeň ≤1. - Je nutné vyšetřit alternativní příčiny. - Jestliže dojde k zotavení na stupeň ≤1 do 3 týdnů, je třeba znovu zahájit podávání přípravku Nerlynx na nejbližší nižší úrovni dávky. Jestliže se navzdory jednomu snížení dávky znovu objeví ALT nebo bilirubin stupně 3, je třeba trvale ukončit podávání přípravku Nerlynx. - Pokud hepatotoxicita stupně 3 přetrvává déle než 3 týdny, je třeba trvale ukončit podávání přípravku Nerlynx.
- ALT stupně 4 (> 20násobek ULN) NEBO - Bilirubin stupně 4 (> 10násobek ULN)	- Je třeba trvale ukončit léčbu přípravkem Nerlynx. - Je nutné vyšetřit alternativní příčiny.

ULN = horní hranice normálního rozmezí (*upper limit of normal*); ALT = alaninaminotransferáza

* Dle kritérií CTCAE v4.0.

Vynechaná dávka

Vynechané dávky se nemají nahrazovat a v léčbě se má pokračovat následující plánovanou denní dávkou (viz bod 4.9).

Grapefruit a granátové jablko

Podávání neratinibu a současná konzumace grapefruitů nebo granátových jablek nebo džusu obsahujícího grapefruit/ granátová jablka se nedoporučuje (viz body 4.4 a 4.5).

Podávání inhibitorů CYP3A4/P-gp

Není-li možné vyhnout se podávání inhibitoru, je třeba snížit dávku přípravku Nerlynx:

- na 40 mg (jedna 40mg tableta) užívaných jednou denně se silným inhibitorem CYP3A4/P-gp.
- na 40 mg (jedna tableta) užívaných jednou denně se středně silným inhibitorem CYP3A4/P-gp. V případě dobré tolerance je možné zvýšit dávku na 80 mg alespoň po dobu 1 týdne, pak na 120 mg alespoň po dobu 1 týdne, a poté na maximální denní dávku 160 mg. Pacienta je třeba pečlivě monitorovat, zejména GI účinky včetně průjmu a hepatotoxicity.

Po ukončení podávání silného nebo středně silného inhibitoru CYP3A4/P-gp je nutné se vrátit k podávání předchozí dávky přípravku Nerlynx 240 mg (viz body 4.4, 4.5 a 5.2).

Antagonisté H₂-receptorů a antacida

Při užívání antagonistů H₂-receptorů je třeba podat přípravek Nerlynx nejméně 2 hodiny před nebo 10 hodin po užití antagonisty H₂-receptorů. Mezi podáním dávky přípravku Nerlynx a antacid se má dodržet odstup alespoň 3 hodiny (viz body 4.4, 4.5 a 5.2).

Zvláštní skupiny pacientů

Pacienti s poruchou funkce ledvin

U pacientů s lehkou až středně těžkou poruchou funkce ledvin není úprava dávky nutná. Přípravek Nerlynx nebyl zkoumán u pacientů s těžkou poruchou funkce ledvin, včetně pacientů na dialýze. Léčba pacientů s těžkou poruchou funkce ledvin nebo pacientů na dialýze se nedoporučuje (viz bod 5.2).

Pacienti s poruchou funkce jater

U pacientů s poruchou funkce jater třídy A nebo B dle Childa a Pugh (lehká až středně těžká) není úprava dávky nutná (viz bod 5.2).

Starší pacienti

Úprava dávky není nutná. Nejsou k dispozici žádné údaje o pacientech ve věku ≥ 85 let.

Pediatrická populace

Použití přípravku Nerlynx v indikaci karcinomu prsu u pediatrické populace není relevantní.

Způsob podání

Přípravek Nerlynx je určen k perorálnímu podání. Tablety se mají spolknout celé a pokud možno zapít vodou, nemají se drtit ani rozpouštět. Tablety se mají užívat s jídlem, nejlépe ráno (viz bod 5.2).

4.3 Kontraindikace

Hypersenzitivita na léčivou látku nebo na kteroukoli pomocnou látku uvedenou v bodě 6.1.

Souběžné podávání s léčivými přípravky, které jsou silnými induktory izoformy CYP3A4/P-gp cytochromu P450, například (viz body 4.5 a 5.2):

- karbamazepin, fenytoin (antiepileptika),
- třezalka tečkovaná (*Hypericum perforatum*) (rostlinný přípravek),
- rifampicin (antimykobakteriální přípravek).

Těžká porucha funkce jater (třída C dle Childa a Pugh) (viz bod 5.2).

4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití

Průjem

Během léčby přípravkem Nerlynx byl hlášen průjem (viz body 4.2 a 4.8). Průjem může být těžký a spojený s dehydratací.

Průjem se obvykle vyskytuje brzy během prvního nebo druhého týdne léčby přípravkem Nerlynx a může být rekurentní.

Pacienty je třeba informovat, aby zahájili profylaktickou léčbu léčivým přípravkem proti průjmu zároveň s první dávkou přípravku Nerlynx a dodržovali pravidelné dávkování léčivého přípravku proti průjmu během prvních 1–2 měsíců léčby přípravkem Nerlynx s dávkou upravenou tak, aby měli 1–2 stolice za den.

Starší pacienti

Starší pacienti (ve věku ≥ 65 let) jsou vystaveni vyššímu riziku renální insuficience a dehydratace, což může být komplikací průjmu. Tyto pacienty je třeba pečlivě sledovat.

Pacienti s významnou chronickou gastrointestinální poruchou

Pacienti s významnou chronickou gastrointestinální poruchou s průjmem jakožto hlavním příznakem nebyli do pilotní studie zařazeni. Tyto pacienty je třeba pečlivě sledovat.

Porucha funkce ledvin

Pacienti s poruchou funkce ledvin jsou vystaveni vyššímu riziku komplikací dehydratace, jestliže se u nich rozvine průjem. Tyto pacienty je třeba pečlivě sledovat (viz body 4.2 a 5.2).

Jaterní funkce

U pacientů léčených přípravkem Nerlynx byla hlášena hepatotoxicita. Je zapotřebí sledovat výsledky jaterních testů včetně hodnot alaninaminotransferázy (ALT), aspartátaminotransferázy (AST) a celkového bilirubinu, a sice po týdnu a poté jednou měsíčně po dobu prvních 3 měsíců a následně každých 6 týdnů, dokud je pacient léčen, nebo dle klinické indikace (viz bod 4.2).

Pacienti, u kterých dojde k průjmu stupně ≥ 3 vyžadujícímu léčbu intravenózními tekutinami nebo k jakýmkoli známám či příznakům hepatotoxicity, jako je zhoršení únavy, nauzea, zvracení, žloutenka, bolest nebo citlivost v pravém horním kvadrantu břicha, horečka, vyrážka nebo eozinofilie, mají být vyšetřeni s ohledem na změny v jaterních testech. Během vyšetření hepatotoxicity se má rovněž změřit frakcionovaný bilirubin a protrombinový čas.

Funkce levé komory

Dysfunkce levé komory je spojena s inhibicí HER2. Přípravek Nerlynx nebyl zkoumán u pacientů s LVEF (*left ventricular ejection fraction*, ejekční frakce levé komory) menší, než je spodní limit normální LVEF, ani u pacientů s významnými onemocněními srdce v anamnéze. U pacientů se známými rizikovými faktory onemocnění srdce je třeba provést monitorování srdce, včetně posouzení LVEF, dle klinické indikace.

Inhibitory protonové pumpy, antagonisté H₂-receptorů a antacida

Přípravky, které zvyšují gastrointestinální pH, mohou snižovat absorpci neratinibu, a tudíž snižovat systémovou expozici. Souběžné podávání s inhibitory protonové pumpy (PPI) se nedoporučuje (viz body 4.5 a 5.2).

V případě antagonistů H₂-receptorů nebo antacid se má upravit podávání (viz body 4.2, 4.5 a 5.2).

Těhotenství

Neratinib může způsobit poškození plodu, pokud se podává těhotným ženám (viz bod 4.6).

Poruchy kůže a podkožní tkáň

Přípravek Nerlynx je spojen s poruchami kůže a podkožní tkáň. Pacienty se symptomatickými poruchami kůže a podkožní tkáň je třeba pečlivě sledovat (viz bod 4.8).

Souběžná léčba inhibitory CYP3A4 a P-gp

Kvůli riziku zvýšené expozice neratinibu se nedoporučuje souběžná léčba silnými a středně silnými inhibitory CYP3A4 a P-gp. Pokud se podávání inhibitoru nelze vyhnout, je třeba upravit dávku přípravku Nerlynx (viz body 4.2, 4.5 a 5.2).

Grapefruit a granátové jablko

Během léčby přípravkem Nerlynx se nemá konzumovat šťáva z grapefruitů nebo granátových jablek (viz body 4.2 a 4.5).

Souběžná léčba středně silnými induktory CYP3A4 a P-gp

Souběžná léčba středně silnými induktory CYP3A4 a P-gp se nedoporučuje, protože může vést ke ztrátě účinnosti neratinibu (viz body 4.5 a 5.2).

Souběžná léčba substráty P-gp

Je zapotřebí pečlivě sledovat pacienty, kteří současně užívají léčivé látky s úzkým terapeutickým oknem, na jejichž absorpci v gastrointestinálním traktu se podílejí P-gp transportéry (viz body 4.5 a 5.2).

4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce

Účinky jiných látek na neratinib

Neratinib je primárně metabolizován prostřednictvím CYP3A4 a je substrátem P-gp.

Induktory CYP3A4/P-gp

Klinická studie prokázala, že při současném užívání silných induktorů CYP3A4/P-gp je signifikantně snížena expozice neratinibu, proto je kontraindikováno souběžné užívání neratinibu a silných induktorů CYP3A4/P-gp (příklady silných induktorů: fenytoin, karbamazepin, rifampicin nebo rostlinné přípravky obsahující třezalku tečkovanou / *Hypericum perforatum*). Souběžné užívání neratinibu a středně silných induktorů CYP3A4/P-gp se nedoporučuje, protože může také vést ke ztrátě účinku (příklady středně silných induktorů: bosentan, efavirenz, etravirin, fenobarbital, primidon, dexamethason) (viz body 4.3 a 5.2).

Inhibitory CYP3A4/P-gp

Klinická studie a modelové předpovědi prokázaly, že při současném užívání silných nebo středně silných inhibitorů CYP3A4/P-gp je signifikantně zvýšena systémová expozice neratinibu; proto se nedoporučuje souběžné podávání neratinibu a silných nebo středně silných inhibitorů CYP3A4/P-gp (příklady silných inhibitorů: atazanavir, indinavir, nefazodon, nelfinavir, ritonavir, sachinavir, lopinavir, ketokonazol, itraconazol, klarithromycin, troleandomycin, vorikonazol a kobicistat; středně silné inhibitory: ciprofloxacin, cyklosporin, diltiazem, flukonazol, erythromycin, fluvoxamin, a verapamil). Pokud se podání inhibitoru nelze vyhnout, je zapotřebí upravit dávku přípravku Nerlynx (viz body 4.2, 4.4 a 5.2).

Grapefruit a granátové jablko nebo šťáva obsahující grapefruity/granátová jablka mohou rovněž zvýšit plazmatické koncentrace neratinibu a je třeba se jich vyvarovat (viz body 4.2 a 4.4).

Inhibitory protonové pumpy, antagonisté H₂-receptorů a antacida

Rozpustnost neratinibu *in vitro* závisí na pH. Při souběžné léčbě látkami, které zvyšují žaludeční pH, se může snížit absorpce neratinibu, a tudíž i jeho systémová expozice. Souběžné podávání s inhibitory protonové pumpy (PPI) (jako je omeprazol nebo lansoprazol) se nedoporučuje (viz body 4.4 a 5.2).

Přípravek Nerlynx se má užívat alespoň 2 hodiny před nebo 10 hodin po užití antagonisty H₂-receptoru (viz body 4.2, 4.4 a 5.2).

Přípravek Nerlynx a antacida je třeba podávat s odstupem alespoň 3 hodin (viz body 4.2, 4.4 a 5.2).

Loperamid proti průjmu

V klinické studii bylo prokázáno, že mezi subjekty současně léčenými neratinibem a loperamidem nebo bez loperamidu nejsou žádné klinicky významné rozdíly v expozici neratinibu (viz bod 5.2).

Účinky neratinibu na jiné látky

Hormonální antikoncepce

V současnosti není známo, zda přípravek Nerlynx snižuje účinnost systémově působící hormonální antikoncepce. Proto mají ženy užívající systémově působící hormonální antikoncepci používat také bariérovou metodu (viz bod 4.6).

Efluxní transportéry P-glykoproteinu

Studie *in vitro* prokázaly, že neratinib je inhibitorem efluxních transportérů P-glykoproteinu (P-gp). Tato skutečnost byla potvrzena v klinické studii využívající digoxin jako zkoumaný substrát, kde došlo ke zvýšení C_{max} o 54 % a AUC o 32 %. To může být klinicky relevantní u pacientů, kteří jsou souběžně léčeni látkami s úzkým terapeutickým oknem, na jejichž absorpci v gastrointestinálním traktu se podílejí transportéry P-gp (jako je digoxin, kolchicin, dabigatran, fenytoin, statiny, cyklosporin, everolimus, sirolimus, takrolimus). Tyto pacienty je třeba pečlivě sledovat (viz body 4.4 a 5.2).

Efluxní transportér BCRP (protein rezistence karcinomu prsu)

Jak naznačují studie *in vitro*, neratinib může inhibovat protein rezistence karcinomu prsu (BCRP, *breast cancer resistance protein*). Klinické studie se substráty BCRP nebyly provedeny. Protože současné podávání neratinibu a substrátů BCRP může vést ke zvýšení jejich expozice, je zapotřebí pečlivě sledovat pacienty, kteří jsou léčeni substráty BCRP (jako je rosuvastatin, sulfasalazin a irinotekan) (viz bod 5.2).

4.6 Fertilita, těhotenství a kojení

Ženy ve fertilním věku / antikoncepce u žen a mužů

Na základě nálezů u zvířat může neratinib při podání těhotným ženám způsobit poškození plodu. Ženy se musí vyvarovat otěhotnění během užívání přípravku Nerlynx a po dobu až 1 měsíce po ukončení léčby. Ženy ve fertilním věku proto musí používat vysoce účinné antikoncepční opatření během užívání přípravku Nerlynx a po dobu 1 měsíce po ukončení léčby.

V současnosti není známo, zda může neratinib snížit účinnost systémově účinkujících hormonálních antikoncepčních přípravků, a proto mají ženy užívající systémově účinkující hormonální antikoncepci používat také bariérovou metodu.

Muži mají používat bariérovou metodu antikoncepce během léčby a po dobu 3 měsíců po ukončení léčby.

Těhotenství

Údaje o podávání přípravku Nerlynx těhotným ženám nejsou k dispozici. Studie na zvířatech prokázaly embryofetální letalitu a fetální morfologické anomálie (viz bod 5.3). Možné riziko pro člověka není známo. Přípravek Nerlynx lze v těhotenství použít pouze tehdy, pokud klinický stav ženy vyžaduje léčbu neratinibem.

Podává-li se neratinib během těhotenství nebo pokud pacientka při užívání neratinibu otěhotní, je třeba pacientku informovat o možném riziku pro plod.

Kojení

Není známo, zda se neratinib vylučuje do lidského mateřského mléka. Riziko pro kojené děti nelze vyloučit. Na základě posouzení důležitosti léčby přípravkem Nerlynx pro matku a prospěšnosti kojení pro dítě je nutno rozhodnout, zda přerušit kojení nebo ukončit podávání přípravku Nerlynx.

Fertilita

Nebyly provedeny žádné studie fertility u žen ani u mužů. Při podávání dávek až 12 mg/kg/den samcům a samicím potkanů nebyly zjištěny žádné významné změny v parametrech fertility (viz bod 5.3).

4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje

Přípravek Nerlynx má malý vliv na schopnost řídit a obsluhovat stroje. Jako nežádoucí účinky neratinibu byly hlášeny únava, závratě, dehydratace a synkopa. Při posuzování schopnosti pacienta vykonávat úkoly, které vyžadují úsudek, motorické nebo kognitivní dovednosti, je nutné vzít v úvahu klinický stav pacienta.

4.8 Nežádoucí účinky

Souhrn bezpečnostního profilu

Nejčastějšími nežádoucími účinky jakéhokoli stupně byly průjem (93,6 %), nauzea (42,5 %), únava (27,3 %), zvracení (26,8 %), bolest břicha (22,7 %), vyrážka (15,4 %), snížená chuť k jídlu (13,7 %), bolest horní poloviny břicha (13,2 %), stomatitida (11,2 %) a svalové spasmy (10,0 %).

Nejčastějšími nežádoucími účinky stupně 3–4 byly průjem (stupně 3: 36,9 % a stupně 4: 0,2 %) a zvracení (stupně 3: 3,4 % a stupně 4: 0,1 %).

Nežádoucí účinky hlášené jako závažné zahrnovaly průjem (1,9 %), zvracení (1,3 %), dehydrataci (1,1 %), nauzeu (0,5 %), zvýšenou hladinu alaninaminotransferázy (0,4 %), zvýšenou hladinu aspartátaminotransferázy (0,4 %), bolest břicha (0,3 %), únavu (0,3 %) a sníženou chuť k jídlu (0,2 %).

Tabulkový přehled nežádoucích účinků

V tabulce níže jsou uvedeny nežádoucí účinky pozorované při podávání neratinibu na základě vyhodnocení sloučených údajů od 1 710 pacientů.

Ke klasifikaci frekvence bylo použito vyjadřování frekvence a tříd orgánových systémů podle databáze MedDRA:

velmi časté ($\geq 1/10$),

časté ($\geq 1/100$ až $< 1/10$),

méně časté ($> 1/1\,000$ až $< 1/100$),

vzácné ($\geq 1/10\,000$ až $< 1/1\,000$),

velmi vzácné ($< 1/10\,000$),

není známo (z dostupných údajů nelze určit).

V rámci každé kategorie frekvence výskytu jsou nežádoucí účinky seřazeny podle klesající závažnosti.

Tabulka 5: Nežádoucí účinky přípravku Nerlynx ve studiích monoterapie karcinomu prsu

Třídy orgánových systémů	Frekvence	Nežádoucí účinek léčivého přípravku
Infekce a infestace	Časté	Infekce močových cest
Poruchy metabolismu a výživy	Velmi časté	Snížená chuť k jídlu
	Časté	Dehydratace
Poruchy nervového systému	Časté	Synkopa
Respirační, hrudní a mediastinální poruchy	Časté	Epistaxe
Gastrointestinální poruchy	Velmi časté	Průjem, zvracení, nauzea, bolest břicha, bolest horní poloviny břicha a stomatitida ¹
	Časté	Břišní distenze, sucho v ústech a dyspepsie

Třídy orgánových systémů	Frekvence	Nežádoucí účinek léčivého přípravku
Poruchy jater a žlučových cest	Časté	Zvýšená hladina alaninaminotransferázy a zvýšená hladina aspartátaminotransferázy
	Méně časté	Zvýšená hladina bilirubinu v krvi
Poruchy kůže a podkožní tkáně	Velmi časté	Vyrážka ²
	Časté	Porucha nehtů ³ , kožní fisury a suchá kůže
Poruchy svalové a kosterní soustavy a pojivové tkáně	Velmi časté	Svalové spasmy
Poruchy ledvin a močových cest	Časté	Zvýšená hladina kreatininu v krvi
	Méně časté	Renální selhání
Celkové poruchy a reakce v místě aplikace	Velmi časté	Únava
Vyšetření	Časté	Snížení tělesné hmotnosti

¹ Zahrnuje stomatitidu, aftózní stomatitidu, ulceraci úst, puchýře ústní sliznice a zánět sliznice.

² Zahrnuje vyrážku, erytematózní vyrážku, folikulární vyrážku, generalizovanou vyrážku, svědící vyrážku a pustulózní vyrážku.

³ Zahrnuje poruchu nehtů, paronychium, lámavost nehtů a změnu zbarvení nehtu.

Popis vybraných nežádoucích účinků

Průjem

Z 1 660 pacientů léčených v monoterapii přípravkem Nerlynx bez profylaxe loperamidem došlo u 94,6 % z nich k alespoň 1 epizodě průjmu. Průjem stupně 3 byl hlášen u 37,5 % pacientů léčených přípravkem Nerlynx. Celkem 0,2 % pacientů měla průjem klasifikovaný jako stupně 4. Průjem vedl k hospitalizaci u 1,9 % pacientů léčených přípravkem Nerlynx.

Průjem se obvykle objevil v prvním měsíci léčby, přičemž 83,6 % pacientů hlásilo tuto toxicitu v prvním týdnu, 46,9 % ve druhém týdnu, 40,2 % ve třetím týdnu a 43,2 % ve čtvrtém týdnu (medián doby do prvního nástupu byl 2 dny).

Medián trvání jedné epizody průjmu jakéhokoli stupně byl 2 dny. Medián kumulativního trvání průjmu jakéhokoli stupně byl 59 dnů a medián kumulativního trvání průjmu stupně 3 byl 5 dnů. Průjem byl rovněž nejčastějším nežádoucím účinkem vedoucím k ukončení léčby, 14,4 % pacientů léčených přípravkem Nerlynx bez profylaxe loperamidem léčbu ukončilo kvůli průjmu. U 24,7 % pacientů léčených přípravkem Nerlynx byla snížena dávka.

Vyrážka

Ve skupině s monoterapií přípravkem Nerlynx se u 16,7 % pacientů objevila vyrážka. Incidence vyrážky stupně 1 byla 13,3 % a stupně 2 byla 2,9 %. U 0,4 % pacientů léčených přípravkem Nerlynx se vyskytla vyrážka stupně 3.

Poruchy nehtů

Ve skupině s monoterapií přípravkem Nerlynx se u 7,8 % pacientů objevily poruchy nehtů. Incidence stupně 1 byla 6,2 % a stupně 2 byla 1,4 %. U 0,2 % pacientů léčených přípravkem Nerlynx se vyskytla porucha nehtů stupně 3.

Jak vyrážka, tak poruchy nehtů vedly k ukončení léčby u 0,6 % pacientů léčených přípravkem Nerlynx.

Hepatotoxicita

Nežádoucí účinky související s játry byly v pilotní studii fáze III, ExteNET (3004), hlášeny častěji v rameni léčeném přípravkem Nerlynx v porovnání s ramenem užívajícím placebo (12,4 % oproti 6,6 %), především kvůli zvýšené hladině alaninaminotransferázy (ALT) (8,5 % oproti 3,2 %), zvýšené hladině aspartátaminotransferázy (AST) (7,4 % oproti 3,3 %) a zvýšené hladině alkalické fosfatázy v krvi (2,1 % oproti 1,1 %). Nežádoucí účinky stupně 3 byly hlášeny u 1,6 % pacientů léčených

přípravkem Nerlynx oproti 0,5 % pacientů užívajících placebo a nežádoucí účinky stupně 4 u 0,2 % pacientů léčených přípravkem Nerlynx oproti 0,1 % pacientů užívajících placebo. Zvýšená hladina ALT stupně 3 byla hlášena u 1,1 % pacientů léčených přípravkem Nerlynx oproti 0,2 % pacientů užívajících placebo a zvýšená hladina ALT stupně 4 u 0,2 % pacientů léčených přípravkem Nerlynx oproti 0,0 % pacientů užívajících placebo. Zvýšená hladina AST stupně 3 byla hlášena u 0,5 % pacientů léčených přípravkem Nerlynx oproti 0,3 % pacientů užívajících placebo a zvýšená hladina AST stupně 4 u 0,2 % pacientů léčených přípravkem Nerlynx oproti 0,0 % pacientů užívajících placebo. Nevyskytly se žádné nežádoucí účinky stupně 3 nebo 4 týkající se zvýšené hladiny bilirubinu v krvi.

Jiné zvláštní populace

Starší pacienti

V pilotní studii fáze III, ExteNET (3004), byl průměrný věk v rameni léčeném přípravkem Nerlynx 52 let, přičemž 1 236 pacientů bylo < 65 let, 172 bylo ≥ 65 let a z nich bylo 25 ve věku 75 let nebo starší.

Ve věkové skupině ≥ 65 let byla frekvence ukončení léčby kvůli nežádoucím účinkům vyšší než ve věkové skupině < 65 let. V rameni léčeném přípravkem Nerlynx činily příslušné procentní podíly 44,8 % v porovnání s 25,2 %.

Incidence závažných nežádoucích účinků v rameni léčeném přípravkem Nerlynx oproti ramenu užívajícímu placebo byla 7,0 % oproti 5,7 % (věk < 65 let) a 9,9 % oproti 8,1 % (věk ≥ 65 let). Nejčastěji hlášené závažné nežádoucí účinky ve věkové skupině ≥ 65 let byly zvracení (2,3 %), průjem (1,7 %), dehydratace (1,2 %) a renální selhání (1,2 %).

Nežádoucí účinky, které se objevily během léčby a vedly k hospitalizaci, byly ve věkové skupině < 65 let zaznamenány u 6,3 % pacientů v rameni léčeném přípravkem Nerlynx a u 4,9 % pacientů v rameni užívajícím placebo, zatímco ve věkové skupině ≥ 65 let u 8,7 % pacientů v rameni léčeném přípravkem Nerlynx a u 8,1 % pacientů v rameni užívajícím placebo.

Vliv rasy

V pilotní studii fáze III, ExteNET (3004), byla frekvence nežádoucích příhod, které se objevily během léčby ve třídě orgánových systémů s názvem „poruchy kůže a podkožní tkáň“ u asijských pacientů léčených přípravkem Nerlynx vyšší než u pacientů bělošské rasy (56,4 % oproti 34,5 %), u pacientů užívajících placebo však byla srovnatelná (24,9 % oproti 22,8 %). Sloučené údaje o bezpečnosti od 1 710 pacientů léčených monoterapií přípravkem Nerlynx prokázaly vyšší incidenci dermatologických toxicit u asijských pacientů (57,1 %) v porovnání s pacienty bělošské rasy (34,6 %).

V analýze sloučených údajů o bezpečnosti byla většina nežádoucích příhod, které se objevily během léčby ve třídě orgánových systémů s názvem „poruchy kůže a podkožní tkáň“ u asijských pacientů stupně 1 (43,3 %) a stupně 2 (12,3 %), zatímco u pacientů bělošské rasy byla incidence stupně 1 25,6 % a incidence stupně 2 byla 7,8 %. Frekvence příhod stupně 3 byla u asijských a bělošských pacientů podobná (1,6 % oproti 1,0 %). Ve frekvenci závažných nežádoucích příhod ve třídě orgánových systémů s názvem „poruchy kůže a podkožní tkáň“ nebyl mezi asijskými a bělošskými pacienty žádný rozdíl. Nejčastějšími nežádoucími příhodami, které se objevily během léčby ve třídě orgánových systémů s názvem „poruchy kůže a podkožní tkáň“, které se vyskytovaly častěji u asijských než u bělošských pacientů, byly vyrážka (29,4 % oproti 13,5 %), syndrom palmoplantární erytrodysestezie (9,9 % oproti 1,0 %) a akneiformní dermatitida (6,0 % oproti 1,0 %).

Hlášení podezření na nežádoucí účinky

Hlášení podezření na nežádoucí účinky po registraci léčivého přípravku je důležité. Umožňuje to pokračovat ve sledování poměru přínosů a rizik léčivého přípravku. Žádáme zdravotnické pracovníky, aby hlásili podezření na nežádoucí účinky prostřednictvím **národního systému hlášení nežádoucích účinků uvedeného v [Dodatku V](#)**.

4.9 Předávkování

Neexistuje žádná speciální protilátka a přínos hemodialýzy při léčbě předávkování přípravkem Nerlynx není znám. V případě předávkování se má pozastavit podávání přípravku a mají se přijmout obecná podpůrná opatření.

V klinických studiích byly nejčastějšími nežádoucími účinky spojenými s předávkováním průjem s nauzeou nebo bez ní, zvracení a dehydratace.

Ve studiích s postupným zvyšováním dávky u zdravých dobrovolníků byly podávány jednorázové perorální dávky přípravku Nerlynx až do 800 mg. Zdálo se, že frekvence a závažnost gastrointestinálních poruch (průjem, bolest břicha, nauzea a zvracení) souvisejí s dávkou. Jednorázové dávky přípravku Nerlynx vyšší než 800 mg nebyly v klinických studiích podávány.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: cytostatika, inhibitory proteinkináz, ATC kód: L01EH02

Mechanismus účinku

Neratinib je ireverzibilní inhibitor tyrozinkinázy virového onkogenního homologu panerytroblastické leukemie (ERBB), který blokuje transdukcí signálu mitogenního růstového faktoru prostřednictvím kovalentní vazby s vysokou afinitou na vazebné místo pro ATP 3 receptorů epidermálního růstového faktoru (EGFR): EGFR (kódovaného ERBB1), HER2 (kódovaného ERBB2) a HER4 (kódovaného ERBB4) nebo jejich aktivních heterodimerů s HER3 (kódovaných ERBB3). To vede k trvalé inhibici těchto drah podporujících růst u karcinomů prsu s amplifikovanými nebo nadměrně exprimovanými HER2 receptory nebo s mutantními HER2 receptory. Neratinib se váže na HER2 receptor, snižuje autofosforylaci EGFR a HER2, následné signální dráhy MAPK a AKT a účinně inhibuje proliferaci nádorových buněk *in vitro*. Neratinib inhiboval buněčné linie karcinomu exprimující EGFR a/nebo HER2 při celulární IC₅₀ < 100 nM.

Klinická účinnost a bezpečnost

V multicentrické, randomizované, dvojité zaslepené, placebem kontrolované, pivotalní studii fáze III, ExteNET (3004), bylo 2 840 žen s HER2-pozitivním karcinomem prsu v časném stadiu (potvrzeno místně testem), které dokončily adjuvantní léčbu trastuzumabem, randomizováno v poměru 1:1 buď do skupiny užívající přípravek Nerlynx, nebo placebo denně po dobu jednoho roku. Medián věku v populaci s léčebným záměrem (ITT, intention-to-treat) byl 52 let (59,9 % bylo ve věku ≥ 50 let, 12,3 % bylo ve věku ≥ 65 let); 81,0 % byly bělošky, 2,6 % černošky nebo Afroameričanky, 13,6 % Asiatky a 2,9 % bylo jiné rasy. Na počátku studie (výchozí stav) vykazovalo 57,7 % patientek onemocnění pozitivní na hormonální receptory (definované jako ER-pozitivní a/nebo PgR-pozitivní), 27,2 % mělo negativní uzliny, 41,5 % mělo jednu až tři pozitivní uzliny a 29,4 % mělo čtyři nebo více pozitivních uzlin. Přibližně 10 % patientek mělo nádory stadia I, přibližně 40 % nádory stadia II a přibližně 30 % nádory stadia III. Medián doby od poslední adjuvantní léčby trastuzumabem do randomizace byl 4,5 měsíce.

Primárním cílovým parametrem studie bylo přežití bez invazivního onemocnění. Sekundární cílové parametry studie zahrnovaly přežití bez onemocnění včetně duktálního karcinomu *in situ*, doba do rekurence na vzdáleném místě, přežití bez onemocnění na vzdáleném místě, kumulativní incidence rekurence v centrálním nervovém systému a celkové přežití.

Primární analýza studie po 2 letech od randomizace prokázala, že přípravek Nerlynx v populaci s léčebným záměrem významně snížil riziko rekurence invazivního onemocnění nebo úmrtí o 33 % (HR = 0,67 s 95% CI (0,49; 0,91), dvoustranná p = 0,011).

Tabulka 6: Výsledky primární účinnosti po 2 letech – populace s léčebným záměrem a pozitivní na hormonální receptory, u které uplynul méně než jeden rok od dokončení léčby trastuzumabem

Proměnná	Odhadované četnosti případů bez příhody ¹ za 2 roky (%)		Poměr rizik (HR) (95% CI) ²	p-hodnota ³
	Populace s léčebným záměrem			
	Nerlynx (n = 1420)	Placebo (n = 1420)		
Přežití bez invazivního onemocnění	94,2	91,9	0,67 (0,49; 0,91)	0,011
Přežití bez onemocnění včetně ductálního karcinomu <i>in situ</i>	94,2	91,3	0,62 (0,46; 0,84)	0,002
Přežití bez onemocnění na vzdáleném místě	95,3	94,0	0,75 (0,53; 1,06)	0,110
Doba do rekurence na vzdáleném místě	95,5	94,2	0,74 (0,52; 1,06)	0,102
Rekurence v CNS	0,92	1,16	–	0,586
	Populace pozitivní na hormonální receptory, u které uplynul méně než jeden rok od dokončení léčby trastuzumabem			
	Nerlynx (n = 671)	Placebo (n = 668)	Poměr rizik (HR) (95% CI) ⁴	p-hodnota ⁵
Přežití bez invazivního onemocnění	95,3	90,9	0,50 (0,31; 0,78)	0,003
Přežití bez onemocnění včetně ductálního karcinomu <i>in situ</i>	95,3	90,1	0,45 (0,28; 0,71)	< 0,001
Přežití bez onemocnění na vzdáleném místě	96,1	93,0	0,53 (0,31; 0,88)	0,015
Doba do rekurence na vzdáleném místě	96,3	93,3	0,53 (0,30; 0,89)	0,018
Rekurence v CNS	0,34	1,01	–	0,189

CNS = centrální nervový systém.

¹ Četnosti případů bez příhody pro všechny cílové parametry vyjma rekurence v CNS, u které je uvedena kumulativní incidence.

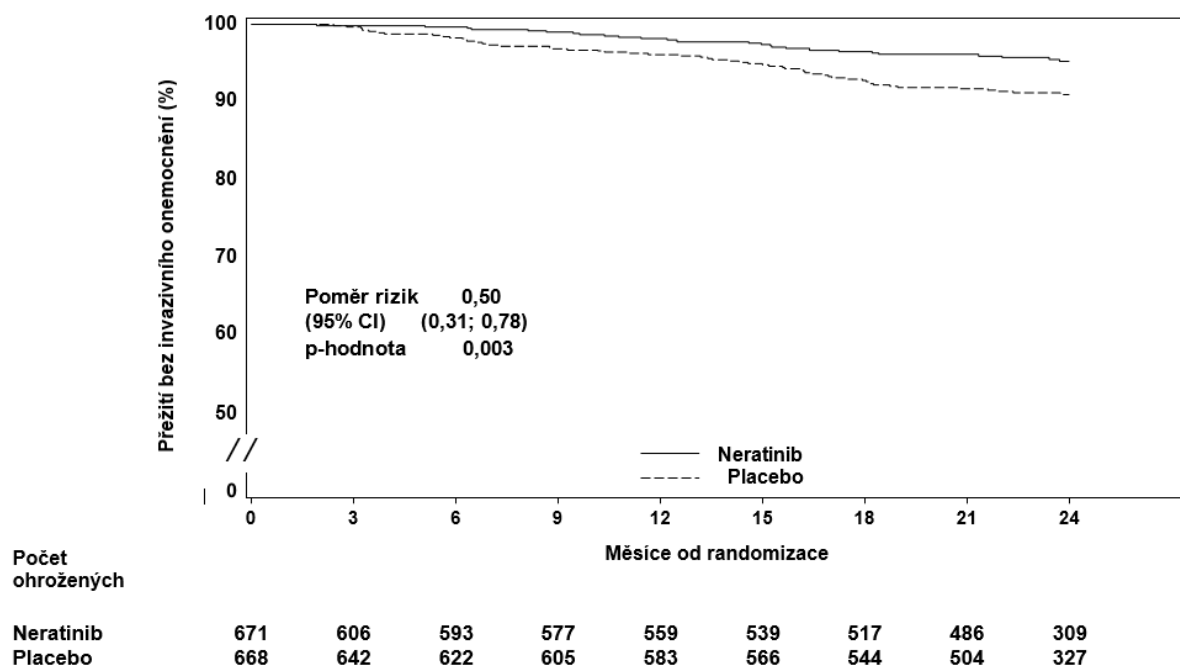
² Stratifikovaný Coxův model proporcionálních rizik.

³ Stratifikovaný 2stranný log-rank test pro všechny cílové parametry vyjma rekurence v CNS, u které byla použita Grayova metoda.

⁴ Nestratifikovaný Coxův model proporcionálních rizik.

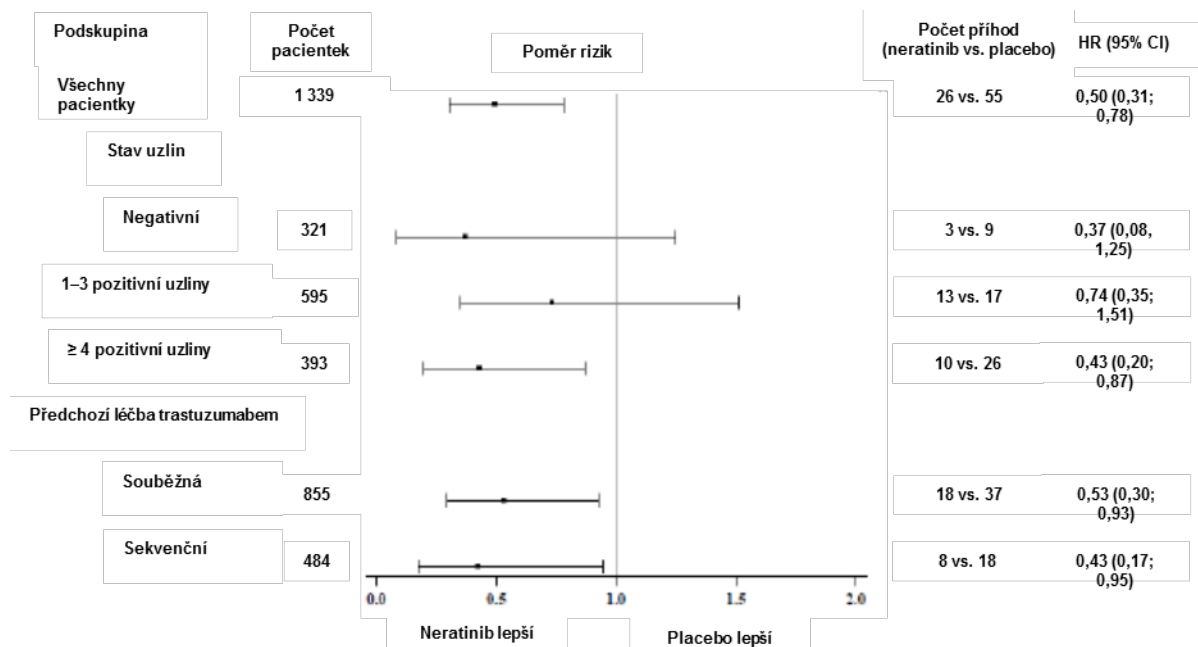
⁵ Nestratifikovaný 2stranný log-rank test pro všechny cílové parametry vyjma rekurence v CNS, u které byla použita Grayova metoda.

Obrázek 1: Kaplan-Meierova křivka přežití bez invazivního onemocnění – populace pozitivní na hormonální receptory, u které uplynul méně než jeden rok od dokončení léčby trastuzumabem



Na obrázku 2 je znázorněn relativní přínos léčby přípravkem Nerlynx v předem specifikovaných podskupinách pacientek pozitivních na hormonální receptory, u kterých uplynul méně než jeden rok od dokončení léčby trastuzumabem.

Obrázek 2: Pacientky pozitivní na hormonální receptory, u kterých uplynul méně než jeden rok od dokončení léčby trastuzumabem; přežití bez invazivního onemocnění u jednotlivých podskupin pacientek



Pozn: Nezahrnuje pacientky (n=30), u kterých nebyl znám stav uzlin, neboť nebylo možné odhadnout poměr rizik.

U pacientek negativních na hormonální receptory byl poměr rizik pro přežití bez invazivního onemocnění po 2 letech 0,94 s 95% CI (0,61; 1,46), bez ohledu na dobu uplynulou od léčby trastuzumabem. V této populaci nebyla účinnost prokázána.

Přibližně 75 % patientek vyjádřilo znovu souhlas s prodlouženým následným sledováním přesahujícím 24 měsíců. Pozorování s chybějícími údaji byla cenzorována k poslednímu datu vyhodnocení. Zatímco přínos léčby přípravkem Nerlynx oproti placebo byl po pěti letech zachován, rozsah účinku není možné spolehlivě odhadnout.

Medián doby sledování celkového přežití v ITT populaci byl 8,06 roku; ve skupině s neratinibem to bylo 8,03 roku a ve skupině s placebem 8,10 roku; přežití bylo sledováno celkem u 1542 patientek (54,3 %) po dobu 8 nebo více let, z toho 746 patientek (52,5 %) bylo ve skupině léčené neratinibem a 796 patientek (56,1 %) ve skupině s placebem. Počet úmrtí byl 264 (9,3 %), z toho 127 (8,9 %) u patientek léčených neratinibem a 137 (9,6 %) u patientek ze skupiny s placebem. Nebyl zjištěn žádný statisticky významný rozdíl v celkovém přežití mezi skupinou léčenou přípravkem Nerlynx a skupinou s placebem [HR 0,96 (95% CI: 0,75; 1,22)] v ITT populaci s mediánem doby sledování 8,06 roku.

V populaci pozitivní na hormonální receptory, kde uplynul méně než jeden rok od dokončení léčby trastuzumabem, byl medián doby sledování 8,0 let ve skupině s neratinibem a 8,1 roku ve skupině s placebem; přežití bylo sledováno celkem u 1339 patientek (47,1 %) po dobu 8 nebo více let, z toho 671 patientek (23,6 %) bylo ve skupině léčené neratinibem a 668 patientek (23,5 %) ve skupině s placebem. V této subpopulaci došlo k úmrtí 55 patientek (8,2 %) léčených neratinibem a 68 patientek (10,2 %) ze skupiny s placebem [HR 0,83 (95% CI, 0,58; 1,18)].

Pediatrická populace

Evropská agentura pro léčivé přípravky rozhodla o zproštění povinnosti předložit výsledky studií s přípravkem Nerlynx u všech podskupin pediatrické populace pro léčbu karcinomu prsu.

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Hmotnostní bilance po podání jednorázové perorální dávky 200 mg neratinibu byla zkoumána u šesti zdravých subjektů.

Absorpce

Po perorálním podání 240 mg neratinibu byla absorpce pomalá a maximální plazmatické koncentrace neratinibu se objevily přibližně 7 hodin po podání. Při užití jednorázové dávky 240 mg neratinibu s jídlem se v porovnání s podáním nalačno zvýšila C_{max} o přibližně 17 % a AUC o přibližně 13 %. Při užití jednorázové perorální dávky 240 mg neratinibu s jídlem s vysokým obsahem tuků se zvýšila C_{max} i AUC o přibližně 100 %. Ve studii hmotnostní bilance bylo na základě celkového množství (vylučování močí a stolicí) intaktního neratinibu a metabolitů prokázáno, že absorbovaná frakce neratinibu je alespoň 10 % a pravděpodobně více než 20 %. Modelové předpovědi navíc navrhovaly 26 % pro celkovou absorbovanou frakci ve střevě (fa).

Rozpustnost neratinibu *in vitro* závisí na pH. Léčivé přípravky, které zvyšují gastrointestinální pH, mohou snížit absorpci neratinibu, a tudíž i snížit systémovou expozici.

Distribuce

Vázání neratinibu na lidské plazmatické proteiny, včetně kovalentní vazby na lidský sérový albumin, bylo vyšší než 98 % a nezáviselo na testované koncentraci neratinibu. Neratinib se vázal převážně na lidský sérový albumin a lidský alfa-1 kyselý glykoprotein. Vazba hlavního metabolitu M6 na proteiny lidské plazmy byla vyšší než 99 % a nezávisela na testovaných koncentracích M6.

Studie *in vitro* prokázaly, že neratinib je substrátem P-glykoproteinu (P-gp) (viz body 4.2, 4.3, 4.4 a 4.5) a BCRP. Studie *in vitro* prokázaly, že neratinib ani jeho hlavní metabolit M6 nejsou substráty jaterních absorpčních transportérů OATP1B1*1a, OATP1B3 při klinicky relevantní koncentraci.

Biotransformace

Neratinib je metabolizován především v jaterních mikrozomech pomocí CYP3A4 a v menší míře monooxygenázou obsahující flavin.

Předběžné profilování metabolitů v lidské plazmě naznačuje, že po perorálním podání podléhá neratinib oxidačnímu metabolismu prostřednictvím CYP3A4. Cirkulující metabolity zahrnují

neratinib-pyridin-N-oxid (M3), N-desmethyl-neratinib (M6), neratinib-dimethylamin-N-oxid (M7) a stopy hydroxyl-neratinib-N-oxidu a neratinib-bis-N-oxidu (M11). Neratinib představuje nejvýraznější složku v plazmě a žádný z jeho cirkulujících metabolitů (M2, M3, M6, M7 a M11) nepřevyšuje 8 % celkové expozice neratinibu plus metabolitu po perorálním podání neratinibu. V enzymových (stanovení vazebné aktivity) nebo buněčných testech *in vitro* na buňkách exprimujících ERBB1, ERBB2 (HER2) a ERBB4 bylo prokázáno, že metabolity neratinibu M3, M6, M7 a M11 mají podobnou účinnost jako neratinib. Podle expozice v ustáleném stavu jde většina farmakologické aktivity (73 %) na vrub neratinibu, 20 % AUC představuje expozice M6, 6 % expozice M3 a zanedbatelně (<1% AUC) se podílí M7 a M11.

Eliminace

Po jednorázových dávkách neratinibu byl průměrný zdánlivý poločas eliminace neratinibu u pacientů 17 hodin.

K vylučování neratinibu dochází především stolicí

Po podání jednorázové radioaktivně značené dávky 240 mg perorálního roztoku neratinibu se 95,5 % podané dávky získalo zpět ze stolice a 0,96 % z moči.

Vylučování bylo rychlé a úplné, přičemž většina dávky se objevila ve stolici během 48 hodin a 96,5 % z celkové radioaktivity se vyloučilo po 8 dnech.

Nejvíce byl v exkrementech zastoupen nezměněný neratinib, a to 62,1 % z celkové dávky vyloučené v exkrementech. Z metabolitů byl ve stolici v největší míře obsažen M6 (19,7 % podané dávky), a následně M2, M3 a M7, všechny méně než 10 % podané dávky.

Interakce s léčivými přípravky

Účinek induktoru CYP3A4/P-gp na neratinib

Při současném podání 240 mg neratinibu a opakovaných dávek 600 mg rifampicinu, který je silným induktorem CYP3A4/P-gp, se expozice neratinibu signifikantně snížila. Při srovnání s podáváním samotného neratinibu poklesla $C_{\max}$ o 76 % a AUC o 87 % (viz body 4.3 a 4.5).

Účinek inhibitoru CYP3A4/P-gp na neratinib

Při současném podání jednorázové perorální dávky 240 mg neratinibu v přítomnosti ketokonazolu (400 mg jednou denně po dobu 5 dní), který je silným inhibitorem CYP3A4/P-gp, se systémová expozice neratinibu zvýšila. Při srovnání s podáváním samotného neratinibu se $C_{\max}$ zvýšila 3,2krát a AUC 4,8krát.

Modelové předpovědi naznačily zvýšení systémové expozice neratinibu při současném podání jednorázové perorální dávky 240 mg neratinibu v přítomnosti flukonazolu (200 mg jednou denně po dobu 8 dní), který je středně silným inhibitorem CYP3A4. Při srovnání s podáváním samotného neratinibu se $C_{\max}$ zvýšila 1,3krát a AUC 1,7krát.

Modelové předpovědi naznačily zvýšení systémové expozice neratinibu při současném podání jednorázové perorální dávky 240 mg neratinibu v přítomnosti verapamilu (120 mg dvakrát denně po dobu 8 dní), který je středně silným inhibitorem CYP3A4 a silným inhibitorem P-gp. Při srovnání s podáváním samotného neratinibu se $C_{\max}$ se zvýšila 3,0krát a AUC 4,0krát (viz body 4.2, 4.4 a 4.5).

Účinek přípravků upravujících žaludeční pH na neratinib

U zdravých dobrovolníků vedlo současné podání lansoprazolu nebo ranitidinu (1x300 mg) a jednorázové dávky 240 mg neratinibu ke snížení expozice neratinibu zhruba o 70 % u lansoprazolu a o 50 % u ranitidinu. Rozsah účinku ranitidinu na AUC neratinibu se snížil přibližně o 25 %, pokud byla dávka ranitidinu podávána rozloženě (2x150 mg) 2 hodiny po podání neratinibu (viz body 4.2, 4.4 a 4.5).

Účinek jiných léčivých přípravků na neratinib

Při současném podávání neratinibu s kapecitabinem, paklitaxelem, trastuzumabem, vinorelbinem nebo s přípravky proti průjmům (loperamid) nebyly pozorovány žádné zjevné klinicky relevantní lékové interakce (viz bod 4.5).

Účinek neratinibu na substráty CYP

Neratinib a jeho metabolit M6 nebyly účinnými přímými inhibitory CYP1A2, 2A6, 2B6, 2C8, 2C9, 2D6 ani 3A4 a nečekává se časově závislá inhibice. Neratinib neindukuje CYP1A2, 2B6, 2C9 ani 3A4.

Účinek neratinibu na transportéry

Nebyla zjištěna žádná klinicky relevantní inhibice aktivity lidského efluxního transportéru BSEP *in vitro*; hlášená hodnota IC₅₀ byla > 10 μM. Neratinib v koncentraci 10 μM zřejmě inhiboval efluxní transportér BCRP, což by mohlo být na intestinální úrovni klinicky relevantní (viz bod 4.5). Ve studiích *in vitro* byl neratinib inhibitorem P-glykoproteinových (P-gp) efluxních transportérů, což bylo následně potvrzeno klinickou studií. Při podávání vícečetných perorálních dávek 240 mg neratinibu se zvyšovala expozice digoxinu (zvýšení C_{max} o 54 %, AUC o 32 %), avšak nedošlo k ovlivnění jeho renální clearance (viz body 4.4 a 4.5). Neratinib nevykazoval žádnou inhibiční aktivitu vůči absorpčním transportérům OATP1B1*1a, OATP1B3, OAT1, OAT3 a OCT2, hlášené hodnoty IC₅₀ byly > 10 μM. Neratinib vykazoval inhibiční aktivitu vůči absorpčnímu transportéru OCT1, hodnota IC₅₀ byla 2,9 μM.

Zvláštní populace

Porucha funkce ledvin

Farmakokinetické studie u pacientů s poruchou funkce ledvin nebo u pacientů podstupujících dialýzu nebyly provedeny. Populační farmakokinetické modelování ukázalo, že clearance kreatininu nevysvětluje variabilitu mezi pacienty, u pacientů s lehkou až středně těžkou poruchou funkce ledvin tudíž nejsou doporučeny žádné úpravy dávky (viz body 4.2 a 4.4).

Porucha funkce jater

Neratinib je rozsáhle metabolizován v játrech. U subjektů s těžkou preexistující poruchou funkce jater (třída C dle Childa a Pugh) bez nádorového onemocnění byla clearance neratinibu snížena o 36 % a expozice neratinibu zvýšena až přibližně 3násobně v porovnání se zdravými dobrovolníky (viz bod 4.2 a 4.3).

5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti

Nežádoucí účinky, které nebyly pozorovány v klinických studiích, avšak vyskytly se ve studiích na zvířatech při systémové expozici podobné expozici při klinickém podávání, a které mohou být důležité pro klinické použití:

Kancerogeneze, mutageneze

Ve standardní sérii studií genotoxicity nebyl přípravek Nerlynx ani klastogenní, ani mutagenní.

Ve standardní sérii studií genotoxicity *in vitro* byly metabolity neratinibu M3, M6, M7 a M11 negativní.

Šestiměsíční studie kancerogenity u transgenních myší Tg.rasH2 a údaje z 2leté studie u potkanů neukázaly žádné známky kancerogenního potenciálu.

Reprodukční toxicita

U králíků se nevyskytly žádné účinky na páření nebo schopnost zvířat zabřeznout, při dávkách, které se považují za klinicky relevantní, však byla pozorována embryofetální letalita a fetální morfologické anomálie (např. vyklenutá hlava, dilatace mozkových komor a deformované přední fontanely a zvětšení přední a/nebo zadní fontanely).

Hodnocení rizika pro životní prostředí (ERA)

Studie hodnocení rizika pro životní prostředí prokázaly, že neratinib má evidentní potenciál být perzistentní, bioakumulativní a toxický pro životní prostředí (viz bod 6.6).

6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE

6.1 Seznam pomocných látek

Jádro tablety

mannitol (E 421)
mikrokrystalická celulóza
krospovidon
povidon
koloidní bezvodý oxid křemičitý
magnesium-stearát

Potahová vrstva tablety

polyvinylalkohol
oxid titaničitý (E 171)
makrogol
mastek
červený oxid železitý (E 172)

6.2 Inkompatibility

Neuplatňuje se.

6.3 Doba použitelnosti

3 roky.

6.4 Zvláštní opatření pro uchovávání

Uchovávejte v dobře uzavřené lahvičce, aby byl přípravek chráněn před vlhkostí.

Tento léčivý přípravek nevyžaduje žádné zvláštní teplotní podmínky uchovávání.

6.5 Druh obalu a obsah balení

60ml bílá kulatá lahvička z polyethylenu s vysokou hustotou (HDPE) s polypropylenovým dětským bezpečnostním uzávěrem a foliovou indukční těsnicí vložkou.

Do každé lahvičky s tabletami je vložena nádobka z HDPE s vysoušedlem obsahující jeden gram silikagelu.

Lahvička obsahuje 180 tablet.

6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku

Tento léčivý přípravek může představovat riziko pro životní prostředí (viz bod 5.3).
Veškerý nepoužitý léčivý přípravek nebo odpad musí být zlikvidován v souladu s místními požadavky.

7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

PIERRE FABRE MEDICAMENT
Les Cauquillous
81500 Lavaur
Francie

8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO / REGISTRAČNÍ ČÍSLO

EU/1/18/1311/001

9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE / PRODLOUŽENÍ REGISTRACE

Datum první registrace: 31. srpna 2018

Datum posledního prodloužení: 26. května 2023

10. DATUM REVIZE TEXTU

Podrobné informace o tomto léčivém přípravku jsou k dispozici na webových stránkách Evropské agentury pro léčivé přípravky <https://www.ema.europa.eu>.

PŘÍLOHA II

- A. VÝROBCE ODPOVĚDNÝ ZA PROPOUŠTĚNÍ ŠARŽÍ**
- B. PODMÍNKY NEBO OMEZENÍ VÝDEJE A POUŽITÍ**
- C. DALŠÍ PODMÍNKY A POŽADAVKY REGISTRACE**
- D. PODMÍNKY NEBO OMEZENÍ S OHLEDEM NA
BEZPEČNÉ A ÚČINNÉ POUŽÍVÁNÍ LÉČIVÉHO
PŘÍPRAVKU**

A. VÝROBCE ODPOVĚDNÝ ZA PROPOUŠTĚNÍ ŠARŽÍ

Název a adresa výrobce odpovědného za propouštění šarží

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

B. PODMÍNKY NEBO OMEZENÍ VÝDEJE A POUŽITÍ

Výdej léčivého přípravku je vázán na lékařský předpis s omezením (viz příloha I: Souhrn údajů o přípravku, bod 4.2).

C. DALŠÍ PODMÍNKY A POŽADAVKY REGISTRACE

- **Pravidelně aktualizované zprávy o bezpečnosti**

Požadavky pro předkládání pravidelně aktualizovaných zpráv o bezpečnosti pro tento léčivý přípravek jsou uvedeny v seznamu referenčních dat Unie (seznam EURD) stanoveném v čl. 107c odst. 7 směrnice 2001/83/ES a jakékoli následné změny jsou zveřejněny na evropském webovém portálu pro léčivé přípravky.

D. PODMÍNKY NEBO OMEZENÍ S OHLEDEM NA BEZPEČNÉ A ÚČINNÉ POUŽÍVÁNÍ LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

- **Plán řízení rizik (RMP)**

Držitel rozhodnutí o registraci uskuteční požadované činnosti a intervence v oblasti farmakovigilance podrobně popsané ve schváleném RMP uvedeném v modulu 1.8.2 registrace a ve veškerých schválených následných aktualizacích RMP.

Aktualizovaný RMP je třeba předložit:

- na žádost Evropské agentury pro léčivé přípravky,
- při každé změně systému řízení rizik, zejména v důsledku obdržení nových informací, které mohou vést k významným změnám poměru přínosů a rizik, nebo z důvodu dosažení významného milníku (v rámci farmakovigilance nebo minimalizace rizik).

- **Další opatření k minimalizaci rizik**

Před uvedením přípravku Nerlynx na trh v jednotlivých členských státech se držitel rozhodnutí o registraci musí spolu s příslušným vnitrostátním orgánem dohodnout na obsahu a formátu vzdělávacího programu, včetně komunikačních prostředků, způsobu distribuce a jakýchkoli dalších aspektů.

Držitel rozhodnutí o registraci zajistí, aby v každém členském státě, ve kterém je přípravek Nerlynx dodáván na trh, všichni zdravotničtí pracovníci, u nichž se očekává, že budou přípravek Nerlynx předepisovat/vydávat, a rovněž všichni pacienti / ošetřující osoby, u nichž se očekává, že budou přípravek Nerlynx používat, měli přístup k těmto edukačním materiálům nebo jim byly tyto materiály poskytnuty:

- edukační materiály pro lékaře,
- informační balíček pro pacienty.

Edukační materiály pro lékaře mají obsahovat:

- souhrn údajů o přípravku (SmPC),
 - pokyny pro zdravotnické pracovníky,
 - edukační materiály pro pacienty.
- **Pokyny pro zdravotnické pracovníky** budou obsahovat tyto důležité informace:
- název přípravku, léčivá látka a schválená indikace přípravku,
 - relevantní informace o obavách ohledně bezpečnosti v souvislosti s „gastrointestinální toxicitou (průjmem)“ (např. závažnost, intenzita, frekvence, doba do nástupu, trvání, případně reverzibilita nežádoucího účinku),
 - podrobné informace o populaci vystavené vyššímu riziku v souvislosti s obavami ohledně bezpečnosti,
 - nejdůležitější informace, které je třeba pacientům sdělit ohledně toho, jak předcházet gastrointestinální toxicitě a jak ji minimalizovat pomocí náležitého monitorování a léčby:
 - profylaktická léčba léčivým přípravkem proti průjmu,
 - úprava stravy,
 - úprava dávky (s pokyny k úpravě dávek) / ukončení léčby,
 - důležitost předání edukačních materiálů pacientům / ošetřujícím osobám na konci informačního rozhovoru,
 - upozornění týkající se důležitosti hlášení nežádoucích účinků.

➤ **Edukační materiály pro pacienty:**

Informační balíček pro pacienty má obsahovat:

- příbalová informace pro pacienty (PIL),
- pokyny k léčbě pro pacienty / ošetřující osoby,
- „deník léčby“.

Pokyny pro pacienty / ošetřující osoby mají obsahovat tyto důležité informace (v laickém jazyce):

- název přípravku, léčivá látka a schválená indikace přípravku,
- relevantní informace o gastrointestinální toxicitě (průjmu) (např. podrobné známky a příznaky (závažnost, intenzita, frekvence, doba do nástupu, trvání, rizika a následky)),
- nejdůležitější informace, jak předcházet gastrointestinální toxicitě a jak ji minimalizovat pomocí náležitého monitorování (s odkazem na deník léčby) a léčby:
 - profylaktická léčba léčivým přípravkem proti průjmu,
 - úprava stravy,
 - kdy informovat zdravotnického pracovníka a důležitost tohoto kroku pro úpravu další léčby,
- upozornění týkající se důležitosti přečtení si příbalové informace (PIL),
- upozornění týkající se důležitosti hlášení nežádoucích účinků.

PŘÍLOHA III
OZNAČENÍ NA OBALU A PŘÍBALOVÁ INFORMACE

A. OZNAČENÍ NA OBALU

ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA VNĚJŠÍM OBALU A VNITŘNÍM OBALU**KRABÍČKA A LAHVIČKA****1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU**

Nerlynx 40 mg potahované tablety
neratinibum

2. OBSAH LÉČIVÉ LÁTKY / LÉČIVÝCH LÁTEK

Jedna potahovaná tableta obsahuje neratinibi maleas odpovídající neratinibum 40 mg.

3. SEZNAM POMOCNÝCH LÁTEK**4. LÉKOVÁ FORMA A OBSAH BALENÍ**

180 tablet

5. ZPŮSOB A CESTA PODÁNÍ

Před použitím si přečtěte příbalovou informaci.
Perorální podání.

6. ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, ŽE LÉČIVÝ PŘÍPRAVEK MUSÍ BÝT UCHOVÁVÁN MIMO DOHLED A DOSAH DĚTÍ

Uchovávejte mimo dohled a dosah dětí.

7. DALŠÍ ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, POKUD JE POTŘEBNÉ

Vysoušedlo nepolykejte.

8. POUŽITELNOST

EXP

9. ZVLÁŠTNÍ PODMÍNKY PRO UCHOVÁVÁNÍ

Uchovávejte v dobře uzavřené lahvičce, aby byl přípravek chráněn před vlhkostí.

10. ZVLÁŠTNÍ OPATŘENÍ PRO LIKVIDACI NEPOUŽITÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ NEBO ODPADU Z NICH, POKUD JE TO VHODNÉ

Veškerý nepoužitý léčivý přípravek nebo odpad musí být zlikvidován v souladu s místními požadavky.

11. NÁZEV A ADRESA DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

PIERRE FABRE MEDICAMENT
Les Cauquillous
81500 Lavaur
Francie

12. REGISTRAČNÍ ČÍSLO

EU/1/18/1311/001

13. ČÍSLO ŠARŽE

Lot

14. KLASIFIKACE PRO VÝDEJ

15. NÁVOD K POUŽITÍ

16. INFORMACE V BRAILLOVĚ PÍSMU

Krabička:

nerlynx 40 mg

17. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – 2D ČÁROVÝ KÓD

Krabička:

2D čárový kód s jedinečným identifikátorem.

18. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – DATA ČITELNÁ OKEM

Krabička:

PC:

SN:

NN:

B. PŘÍBALOVÁ INFORMACE

Příbalová informace: informace pro pacienta

Nerlynx 40 mg potahované tablety neratinibum

Přečtěte si pozorně celou příbalovou informaci dříve, než začnete tento přípravek užívat, protože obsahuje pro Vás důležité údaje.

- Ponechte si příbalovou informaci pro případ, že si ji budete potřebovat přečíst znovu.
- Máte-li jakékoli další otázky, zeptejte se svého lékaře nebo lékárníka.
- Tento přípravek byl předepsán výhradně Vám. Nedávejte jej žádné další osobě. Mohl by jí ublížit, a to i tehdy, má-li stejné známky onemocnění jako Vy.
- Pokud se u Vás vyskytne kterýkoli z nežádoucích účinků, sdělte to svému lékaři nebo lékárníkovi. Stejně postupujte v případě jakýchkoli nežádoucích účinků, které nejsou uvedeny v této příbalové informaci. Viz bod 4.

Co naleznete v této příbalové informaci

1. Co je přípravek Nerlynx a k čemu se používá
2. Čemu musíte věnovat pozornost, než začnete přípravek Nerlynx užívat
3. Jak se přípravek Nerlynx užívá
4. Možné nežádoucí účinky
5. Jak přípravek Nerlynx uchovávat
6. Obsah balení a další informace

1. Co je přípravek Nerlynx a k čemu se používá

Co je přípravek Nerlynx

Přípravek Nerlynx obsahuje léčivou látku „neratinib“, která patří do skupiny léků zvaných „inhibitory tyrozinkinázy“, které se používají k blokování nádorových buněk a léčbě karcinomu prsu.

K čemu se přípravek Nerlynx používá

Přípravek Nerlynx se používá u pacientů, kteří mají karcinom prsu v časném stadiu,

- který je pozitivní na hormonální receptory (HR-pozitivní) a pozitivní na receptor typu 2 pro lidský epidermální růstový faktor (HER2) s nadměrnou expresí/amplifikací (aktivitou/zmožením) (HER2-pozitivní), a
- kteří předtím dokončili léčbu založenou na trastuzumabu před méně než jedním rokem.

„HER2 receptor“ je bílkovina, která se nachází na povrchu buněk v těle. Pomáhá řídit růst zdravých buněk prsu. U HER2 s nadměrnou expresí/amplifikací pozitivního karcinomu prsu mají nádorové buňky na svém povrchu zvýšené množství HER2 receptorů. To vede k tomu, že se nádorové buňky rychleji dělí a rostou.

„Hormonální receptory“ jsou také bílkoviny, které se nachází se v buňkách některých konkrétních tkání. Na tyto bílkoviny se naváží estrogeny a progesteron a regulují aktivitu buněk. U HR-pozitivního karcinomu prsu mohou estrogeny a progesteron podporovat dělení nádorových buněk a jejich růst.

Před použitím přípravku Nerlynx se musí provést testy, které prokáží, že je Vaše nádorové onemocnění HR-pozitivní a nadměrně exprimované/amplifikované HER2. Rovněž jste musel(a) v minulosti podstoupit léčbu založenou na trastuzumabu.

Jak přípravek Nerlynx působí

Přípravek Nerlynx působí tak, že blokuje HER2 receptory na nádorových buňkách. Tím napomáhá zastavit dělení a růst buněk.

2. Čemu musíte věnovat pozornost, než začnete přípravek Nerlynx užívat

Neužívejte přípravek Nerlynx

- jestliže jste alergický(á) na neratinib nebo na kteroukoli další složku tohoto přípravku (uvedenou v bodě 6),
- jestliže máte závažný problém s játry (odpovídající třídě C dle Childa a Pugh),
- jestliže užíváte lék silně indukující jaterní enzymy (CYP3A4) a/nebo transportér (přenašeč) léku (P-glykoprotein) jako jsou:
 - rifampicin (přípravek k léčbě tuberkulózy),
 - jestliže užíváte karbamazepin nebo fenytoin (k léčbě epileptických záchvatů, křečí),
 - jestliže užíváte přípravky z třezalky tečkované (rostlinné přípravky k léčbě deprese).

Upozornění a opatření

Před užitím přípravku Nerlynx se poraďte se svým lékařem nebo lékárníkem.

Když začnete užívat přípravek Nerlynx, musíte užívat také lék proti průjmu

Přípravek Nerlynx může v časně fázi léčby způsobit průjem, který se může vyskytnout více než jednou. Měl(a) byste užívat lék proti průjmu, který Vám doporučil lékař, aby se průjem nestal závažným a aby u Vás během léčby přípravkem Nerlynx nedošlo k dehydrataci. Pro zvládnutí průjmu mohou být nutné dietní změny (včetně přizpůsobeného příjmu tekutin) a vhodné úpravy dávky přípravku Nerlynx.

Testy a kontroly kvůli problémům s játry

Přípravek Nerlynx může způsobit změny funkce jater – ty se projeví v krevních testech. Lékař Vám bude provádět krevní testy před léčbou a během léčby přípravkem Nerlynx. Pokud výsledky jaterních testů ukážou závažné problémy, lékař léčbu ukončí.

Pokud máte následující potíže, bude Vás lékař pečlivě sledovat:

- sníženou funkci ledvin
- chronickou poruchou trávicího ústrojí
- srdeční poruchy nebo jste dříve prodělal(a) onemocnění srdce,
- poruchu kůže a podkoží.

Starší pacienti:

Pokud je Vám 65 nebo více let, bude Vás lékař pečlivě sledovat.

Děti a dospívající

Nepodávejte dětem a dospívajícím do 18 let. Bezpečnost přípravku Nerlynx a jeho účinnost nebyla u této věkové skupiny studována.

Další léčivé přípravky a přípravek Nerlynx

Informujte svého lékaře nebo lékárníka o všech lécích, které užíváte, které jste v nedávné době užíval(a) nebo které možná budete užívat. Účinnost a/nebo bezpečnost přípravku Nerlynx a/nebo jiných léků může být při současném užívání změněna. Je to proto, že přípravek Nerlynx může ovlivnit způsob, jakým účinkují některé jiné léky. Některé jiné léky také mohou ovlivnit způsob, jakým přípravek Nerlynx působí.

V některých případech může lékař provést úpravu dávky nebo Vás pečlivě sledovat.

Lékaře nebo lékárníka informujte zejména tehdy, jestliže užíváte některý z těchto přípravků:

- rifampicin – k léčbě tuberkulózy,
- karbamazepin, fenobarbital nebo fenytoin nebo primidon – k léčbě epileptických záchvatů,
- třezalka tečkovaná – rostlinný přípravek k léčbě deprese,
- ketokonazol, vorikonazol, itraconazol nebo flukonazol – k léčbě plísňových infekcí,
- erythromycin, klarithromycin, troleandomycin nebo ciprofloxacin – k léčbě bakteriálních infekcí,

- inhibitory proteáz (jako je ritonavir, lopinavir, sachinavir, nelfinavir, atazanavir, indinavir, efavirenz, etravirin) nebo přípravky používané v kombinaci s antiretrovirovou terapií u HIV (kobicistat) – antivirové léky,
- nefazodon – k léčbě deprese,
- diltiazem nebo verapamil – k léčbě vysokého krevního tlaku a bolesti na hrudi,
- bosentan – k léčbě vysokého krevního tlaku v plicních tepnách,
- dabigatran nebo digoxin – k léčbě srdečních potíží,
- statiny (jako je rosuvastatin) – k léčbě vysoké hladiny cholesterolu,
- dexamethazon – protizánětlivý lék (kortikosteroid),
- kolchicin – protizánětlivý lék k léčbě dny,
- irinotekan – užívaný k léčbě nádorů tlustého střeva a konečníku,
- sulfasalazin – protizánětlivý lék, který se užívá při onemocnění střev,
- cyklosporin, everolimus, sirolimus a takrolimus – imunosupresiva (látky potlačující imunitní reakce),
- fluvoxamin – k léčbě depresivních stavů a obsedantně-konvulzivní poruchy,
- přípravky k léčbě žaludečních potíží, jako jsou:
 - inhibitory protonové pumpy neboli PPI (jako je lansoprazol, omeprazol) se nedoporučují,
 - „antagonisté H₂ receptorů“ (jako je ranitidin). Nerlynx je třeba užít nejméně 2 hodiny před nebo 10 hodin po podání antagonisty H₂ receptoru.
 - antacida. Tyto léky a přípravek Nerlynx se mají užívat s odstupem alespoň 3 hodin.

Pokud se Vás týká cokoli z výše uvedeného (nebo si nejste jistý(á)), poraďte se před užitím přípravku Nerlynx se svým lékařem nebo lékárníkem.

Přípravek Nerlynx s jídlem a pitím

Během užívání přípravku Nerlynx nekonzumujte grapefruity ani granátová jablka – tj. nejezte je, nepijte džus (šťávu) z nich ani neužívejte doplňky, které je mohou obsahovat. Je to nutné, protože toto ovoce může reagovat s přípravkem Nerlynx a ovlivnit způsob, jakým tento přípravek působí.

Těhotenství

Jestliže jste těhotná, lékař posoudí možný přínos tohoto přípravku pro Vás a riziko pro plod, než Vám tento lék podá. Jestliže během užívání tohoto přípravku otěhotníte, lékař posoudí možný přínos pokračování v léčbě tímto přípravkem pro Vás a riziko pro plod.

Antikoncepce

Ženy, které mohou otěhotnět, musí používat účinnou metodu antikoncepce, včetně bariérové metody:

- během užívání přípravku Nerlynx a
- po dobu jednoho měsíce po ukončení léčby.

Muži musí používat účinnou bariérovou metodu antikoncepce, jako je kondom:

- během užívání přípravku Nerlynx a
- po dobu tří měsíců po ukončení léčby.

Kojení

Před užitím přípravku Nerlynx se poraďte se svým lékařem, pokud kojíte nebo plánujete kojit, protože není známo, jestli se malé množství tohoto přípravku nemůže vyloučit do mateřského mléka. Lékař s Vámi probere přínosy a rizika užívání přípravku Nerlynx v tomto období.

Řízení dopravních prostředků a obsluha strojů

Přípravek Nerlynx má malý vliv na schopnost řídit a obsluhovat stroje. Nežádoucí účinky přípravku Nerlynx (například dehydratace a závratě v důsledku průjmu, únava a mdloby) mohou ovlivnit provádění úkolů vyžadujících úsudek či motorické nebo kognitivní (rozpoznávací) dovednosti.

3. Jak se přípravek Nerlynx užívá

Vždy užívejte tento přípravek přesně podle pokynů svého lékaře. Pokud si nejste jistý(á), poraďte se s lékařem nebo lékárníkem.

Jaké množství přípravku Nerlynx užívat

Doporučená dávka přípravku Nerlynx je 6 tablet jednou denně (celkem 240 mg).

- Tablety užívejte s jídlem, nedrťte je ani nerozpouštějte.
- Tablety zapijte vodou a užívejte je každý den přibližně ve stejnou dobu, nejlépe ráno.

Léčba trvá jeden rok.

Pokud se u Vás objeví nežádoucí účinky, lékař Vám může upravit dávku nebo léčbu dočasně nebo trvale ukončit.

Když začnete užívat přípravek Nerlynx, musíte užívat také lék proti průjmu

Přípravek Nerlynx může v časně fázi léčby způsobit průjem, pokud se neužívá přípravek proti průjmu k jeho prevenci nebo omezení. K průjmu obvykle dochází v časně fázi léčby přípravkem Nerlynx. Průjem může být závažný a opakující se a vést k dehydrataci (nedostatek vody v těle). Lékař Vám sdělí, jak přizpůsobit stravu a příjem tekutin.

- Začněte s první dávkou přípravku Nerlynx užívat lék proti průjmu, který Vám předepsal lékař.
- Lékař Vám sdělí, jak se lék proti průjmu užívá.
- Užívejte lék proti průjmu během prvních 1–2 měsíců léčby přípravkem Nerlynx. Lékař Vám sdělí, zda musíte dále po uplynutí prvních dvou měsíců užívat lék proti průjmu z důvodu kontroly průjmu.
- Lékař Vám rovněž sdělí, zda je kvůli průjmu nutné upravit dávku přípravku Nerlynx.

Jestliže jste užil(a) více přípravku Nerlynx, než jste měl(a), okamžitě kontaktujte lékaře nebo nemocnici. Vezměte si s sebou balení léku.

Některé nežádoucí účinky spojené s užitím více přípravku Nerlynx, než jste měl(a), jsou: průjem, pocit na zvracení, zvracení a dehydratace.

Jestliže jste zapomněl(a) užít přípravek Nerlynx

- Jestliže si zapomenete vzít dávku, vyčkejte s užitím další dávky do následujícího dne.
- Nezdvójnasobujte následující dávku, abyste nahradil(a) vynechanou dávku.

Jestliže jste přestal(a) užívat přípravek Nerlynx

- Nepřestávejte užívat přípravek Nerlynx, aniž byste se poradil(a) se svým lékařem.

Máte-li jakékoli další otázky týkající se užívání tohoto přípravku, zeptejte se svého lékaře nebo lékárníka.

4. Možné nežádoucí účinky

Podobně jako všechny léky může mít i tento přípravek nežádoucí účinky, které se ale nemusí vyskytnout u každého. V souvislosti s užíváním tohoto přípravku se mohou vyskytnout tyto nežádoucí účinky:

Průjem

Přípravek Nerlynx může v časně fázi léčby způsobit průjem (zvýšení počtu stolic za den a/nebo změna konzistence stolice), pokud se neužívají léky proti průjmu k jeho předcházení nebo omezení. Průjem může být závažný a může vést k dehydrataci. Další informace o léčbě průjmu, kterou musíte užívat současně s přípravkem Nerlynx, naleznete v bodě 3.

Poradte se se svým lékařem, jestliže:

- máte průjem, který neodeznívá – může Vám poradit, jak dostat průjem pod kontrolu,

- máte v důsledku průjmu závratě nebo pocit slabosti – pokud Váš lékař není dostupný, jděte rovnou do nemocnice.

Problémy s játry

Přípravek Nerlynx může způsobit změny funkce jater – ty se projeví v krevních testech. Mohou, ale nemusí, se u Vás objevit známky nebo příznaky problémů s játry (např. žlutá kůže a/nebo oční bělmo, tmavá moč nebo světle zbarvená stolice). Lékař Vám bude provádět krevní testy před léčbou a během léčby přípravkem Nerlynx. Pokud výsledky jaterních testů ukážou závažné problémy, lékař Vám léčbu ukončí.

Další nežádoucí účinky

Jestliže zaznamenáte kterýkoli z těchto nežádoucích účinků, informujte o tom svého lékaře nebo lékárníka:

Velmi časté (mohou postihnout více než 1 osobu z 10)

- průjem,
- bolest břicha, pocit na zvracení, nebo zvracení, snížená chuť k jídlu,
- zánět sliznice v ústech včetně puchýřů nebo vředů v ústech,
- vyrážka,
- svalové křeče,
- pocit velké únavy.

Časté (mohou postihnout až 1 osobu z 10)

- pálivý pocit během močení a častá a naléhavá potřeba močit (může jít o příznaky infekce močových cest),
- dehydratace,
- mdloby
- krvácení z nosu,
- mírná žaludeční nevolnost (nadýmání, porucha trávení)
- sucho v ústech,
- změny výsledků krevních jaterních testů (zvýšení hladin enzymů zvaných alaninaminotransferáza a aspartátaminotransferáza),
- problémy s nehty včetně lámavosti nebo změny zbarvení nehtů,
- suchá kůže včetně popraskané kůže,
- změny ve výsledcích testů funkce ledvin,
- úbytek tělesné hmotnosti.

Méně časté (mohou postihnout až 1 osobu ze 100)

- selhání ledvin,
- změny výsledků krevních jaterních testů (tj. zvýšená hladina bilirubinu v krvi).

Jestliže zaznamenáte kterýkoli z výše uvedených nežádoucích účinků, informujte o tom svého lékaře nebo lékárníka.

Hlášení nežádoucích účinků

Pokud se u Vás vyskytne kterýkoli z nežádoucích účinků, sdělte to svému lékaři nebo lékárníkovi. Stejně postupujte v případě jakýchkoli nežádoucích účinků, které nejsou uvedeny v této příbalové informaci. Nežádoucí účinky můžete hlásit také přímo prostřednictvím **národního systému hlášení nežádoucích účinků uvedeného v [Dodatku V](#)**. Nahlášením nežádoucích účinků můžete přispět k získání více informací o bezpečnosti tohoto přípravku.

5. Jak přípravek Nerlynx uchovávat

Uchovávejte tento přípravek mimo dohled a dosah dětí.

Nepoužívejte tento přípravek po uplynutí doby použitelnosti uvedené na lahvičce a krabičce za „EXP“. Doba použitelnosti se vztahuje k poslednímu dni uvedeného měsíce.

Tento přípravek nevyžaduje žádné zvláštní teplotní podmínky uchovávání.
Uchovávejte v dobře uzavřené lahvičce, aby byl přípravek chráněn před vlhkostí.

Nepoužívejte přípravek Nerlynx, pokud si všimnete jakýchkoli známek poškození obalu, nebo pokud objevíte jakékoli známky manipulace (např. je protřena těsnicí vložka).

Nevyhazujte žádné léčivé přípravky do odpadních vod nebo domácího odpadu. Zeptejte se svého lékárníka, jak naložit s přípravky, které již nepoužíváte. Tato opatření pomáhají chránit životní prostředí.

6. Obsah balení a další informace

Co přípravek Nerlynx obsahuje

- Léčivou látkou je neratinibum. Jedna potahovaná tableta obsahuje neratinibi maleas odpovídající neratinibum 40 mg.
- Dalšími složkami jsou:
 - jádro tablety: mannitol (E 421), mikrokrytalická celulóza, krospovidon, povidon, koloidní bezvodý oxid křemičitý, magnesium-stearát,
 - potahová vrstva tablety: polyvinylalkohol, oxid titaničitý (E 171), makrogol, mastek, červený oxid železitý (E 172).

Jak přípravek Nerlynx vypadá a co obsahuje toto balení

Potahované tablety jsou červené, oválného tvaru a s vyraženým označením „W104“ na jedné straně a hladké na druhé straně.

Potahované tablety přípravku Nerlynx jsou baleny v bílé, kulaté lahvičce z polyethylenu s vysokou hustotou (HDPE) s polypropylenovým dětským bezpečnostním uzávěrem a foliovou indukční těsnicí vložkou garantující neporušenost obalu. Lahvička obsahuje 180 potahovaných tablet.

Do každé lahvičky s tabletami je vložena nádobka z HDPE s vysoušedlem obsahující jeden gram silikagelu. Vysoušedlo nepolykejte. Ponechte ho uvnitř lahvičky.

Držitel rozhodnutí o registraci

PIERRE FABRE MEDICAMENT
Les Cauquillous
81500 Lavaur
Francie

Výrobce

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

Tato příbalová informace byla naposledy revidována MM/RRRR

Další zdroje informací

Podrobné informace o tomto léčivém přípravku jsou k dispozici na webových stránkách Evropské agentury pro léčivé přípravky <https://www.ema.europa.eu>.
