

I LISA
RAVIMI OMADUSTE KOKKUVÕTE

▼ Sellele ravimile kohaldatakse täiendavat järelevalvet, mis võimaldab kiiresti tuvastada uut ohutusteavet. Tervishoiutöötajatel palutakse teatada kõigist võimalikest kõrvaltoimetest. Kõrvaltoimetest teatamise kohta vt lõik 4.8.

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Nerlynx 40 mg õhukese polümeerikattega tabletid

2. KVALITATIIVNE JA KVANTITATIIVNE KOOSTIS

Iga õhukese polümeerikattega tablett sisaldab neratiniibmaleaati, mis vastab 40 mg-le neratiniibile.

Abiainete täielik loetelu vt lõik 6.1.

3. RAVIMVORM

Õhukese polümeerikattega tablett.

Ovaalne punast värvi õhukese polümeerikattega tablett, mille ühel küljel on pimetrükk „W104“. Tableti mõõdud on 10,5 mm x 4,3 mm, paksus 3,1 mm.

4. KLIINILISED ANDMED

4.1 Näidustused

Nerlynx on näidustatud pikaajaliseks adjuvantraviks täiskasvanud patsientidel, kellel on varajases staadiumis hormoonretseptor-positiivne HER2 üleekspressiooniga/amplifikatsiooniga rinnanäärmevähk ja kellel on trastuzumabipõhise adjuvantravi lõpetamisest möödunud vähem kui aasta.

4.2 Annustamine ja manustamisviis

Ravi Nerlynxiga peab alustama ja jälgima vähiravimite manustamises kogenud arst.

Annustamine

Nerlynxi soovitatav annus on 240 mg (kuus 40 mg tabletti) suu kaudu üks kord ööpäevas katkematult ühe aasta jooksul. Nerlynxi peab võtma koos söögiga, eelistatavalt hommikuti. Patsiendid peavad ravi alustama 1 aasta jooksul pärast trastuzumabravi lõpetamist.

Annuse muutmine kõrvaltoimete korral

Nerlynxi annust on soovitatav muuta võttes arvesse patsiendi individuaalset ohutust ja taluvust. Teatud kõrvaltoimete raviks võib olla vaja annustamine katkestada ja/või annust vähendada, nagu on osutatud tabelites 1, 2, 3 ja 4.

Ravi Nerlynxiga tuleb lõpetada:

- kui raviga seotud toksilisus ei taandu 0...1. raskusastmele;
- kui toksilisuse tõttu on vaja ravi edasi lükata enam kui 3 nädala võrra või
- kui patsient ei talu annust 120 mg ööpäevas.

Annust võib olla vaja kohandada ka muudes kliinilistes olukordades, kui see on kliiniliselt näidustatud (nt talumatu toksilisus, püsivad 2. raskusastme kõrvaltoimed jne).

Tabel 1. Nerlynxi annuse muutmine kõrvaltoimete korral

Annusetase	Nerlynxi annus
Soovitatav algannus	240 mg ööpäevas
Esimene annuse vähendamine	200 mg ööpäevas
Teine annuse vähendamine	160 mg ööpäevas
Kolmas annuse vähendamine	120 mg ööpäevas

Tabel 2. Nerlynxi annuse muutmine ja meetmed üldise toksilisuse korral*

Toksilisuse raskusaste [†]	Meetmed
3. raskusaste	Ravi Nerlynxiga tuleb katkestada, kuni toksilisus taandub 0...1. raskusastmele või ravielsele tasemele 3 nädala jooksul alates ravi katkestamisest. Seejärel tuleb Nerlynxiga ravi jätkata järgmisel madalamal annusetasemel. Kui 3. raskusastme toksilisus 3 nädala jooksul ei taandu, tuleb ravi Nerlynxiga alaliselt lõpetada.
4. raskusaste	Ravi Nerlynxiga tuleb alaliselt lõpetada.

* Kõhulahtisuse ja hepatotoksilisuse ravijuhised on esitatud vastavalt tabelites 3 ja 4.

† Raskusastme määramine vastavalt kõrvaltoimete üldiste terminoloogiliste kriteeriumite (CTCAE = *Common Terminology Criteria for Adverse Events*) versioonile 4.0.

Annuse muutmine kõhulahtisuse korral

Kõhulahtisuse raviks tuleb nõuetekohaselt kasutada kõhulahtisusevastast ravimit, muuta toitumist ja kohandada sobival viisil Nerlynxi annust. Suunised Nerlynxi annuste kohandamiseks kõhulahtisuse korral on esitatud tabelis 3.

Tabel 3. Annuse muutmine kõhulahtisuse korral

Kõhulahtisuse raskusaste*	Meetmed
<ul style="list-style-type: none"> • 1. raskusastme kõhulahtisus [ravielse tasemega võrreldes ööpäevas < 4 istet rohkem] • 2. raskusastme kõhulahtisus [ravielse tasemega võrreldes ööpäevas 4...6 istet rohkem], mis püsib < 5 päeva • 3. raskusastme kõhulahtisus [ravielse tasemega võrreldes ööpäevas ≥ 7 istet rohkem; roojapidamatus; haiglaravi vajadus; igapäevase enesehooldusvõime vähenemine], mis püsib ≤ 2 päeva 	<ul style="list-style-type: none"> • Kõhulahtisusevastase ravi kohandamine • Toitumise muutmine • Dehüdratsiooni vältimiseks peab tarbitav vedelikukogus olema ligikaudu 2 l. • Kui kõrvaltoime on taandunud 0...1. raskusastmele või ravielsele tasemele, tuleb kaaluda kõhulahtisusevastase profülaktika taasalustamist – kui see on asjakohane, siis igal järgneval Nerlynxi manustamisel (vt lõik 4.4).

Kõhulahtisuse raskusaste*	Meetmed
<ul style="list-style-type: none"> Mis tahes raskusastme kõhulahtisus koos tüsistustega[†] 2. raskusastme kõhulahtisus, mis püsib 5 päeva või kauem[‡] 3. raskusastme kõhulahtisus, mis püsib 2 päeva kuni 3 nädalat[‡] 	<ul style="list-style-type: none"> Ravi katkestamine Nerlynxiga Toitumise muutmine Dehüdratsiooni vältimiseks peab tarvitav vedelikukogus olema ligikaudu 2 l. Kui kõhulahtisus taandub 0...1. raskusastmele ühe nädala jooksul, tuleb Nerlynxiga ravi jätkata samas annuses. Kui kõhulahtisus taandub 0...1. raskusastmele enam kui ühe nädala jooksul, tuleb Nerlynxiga ravi jätkata vähendatud annuses (vt tabel 1). Kui kõrvaltoime on taandunud 0...1. raskusastmele või ravigeelsele tasemele, tuleb kaaluda kõhulahtisusevastase profülaktika taasalustamist – kui see on asjakohane, siis igal järgneval Nerlynxi manustamisel (vt lõik 4.4). Kui 3. raskusastme kõhulahtisus püsib kauem kui 3 nädalat, tuleb ravi Nerlynxiga alaliselt lõpetada.
<ul style="list-style-type: none"> 4. raskusastme kõhulahtisus [eluohhtlikud tagajärjed; kiireloomulise sekkumise vajadus] 	<ul style="list-style-type: none"> Ravi Nerlynxiga tuleb alaliselt lõpetada.
<ul style="list-style-type: none"> Kõhulahtisus taastub 2. või kõrgemale raskusastmele annusega 120 mg ööpäevas 	<ul style="list-style-type: none"> Ravi Nerlynxiga tuleb alaliselt lõpetada.

* CTCAE v4.0.

[†] Tüsistused võivad olla dehüdratsioon, palavik, hüpotensioon, neerupuudulikkus või 3. või 4. astme neutropeenia.

[‡] Vaatamata optimaalsele meditsiinilisele ravile.

Annuse muutmine hepatotoksilisuse korral

Suunised Nerlynxi annuste kohandamiseks hepatotoksilisuse korral on esitatud tabelis 4 (vt lõik 4.4).

Tabel 4. Annuse muutmine hepatotoksilisuse korral

Hepatotoksilisuse raskusaste*	Meetmed
<ul style="list-style-type: none"> ALAT-aktiivsuse suurenemine, 3. raskusaste (> 5...20 x ULN) VÕI <ul style="list-style-type: none"> bilirubiinisisalduse suurenemine, 3. raskusaste (> 3...10 x ULN) 	<ul style="list-style-type: none"> Nerlynxiga ravi tuleb katkestada kuni kõrvaltoime taandumiseni 0...1. raskusastmele. Hinnata tuleb alternatiivseid põhjuseid. Kui kõrvaltoime taandub 0...1. raskusastmele 3 nädala jooksul, tuleb Nerlynxiga ravi jätkata järgmisel madalamal annusetasemel. Kui ALAT-aktiivsuse või bilirubiinisisalduse 3. raskusastme suurenemine esineb vaatamata ühekordsele annuse vähendamisele uuesti, tuleb Nerlynxiga ravi alaliselt lõpetada. Kui 3. raskusastme hepatotoksilisus püsib kauem kui 3 nädalat, tuleb ravi Nerlynxiga alaliselt lõpetada.
<ul style="list-style-type: none"> ALAT-aktiivsuse suurenemine, 4. raskusaste (> 20 x ULN) VÕI <ul style="list-style-type: none"> bilirubiinisisalduse suurenemine, 4. raskusaste (> 10 x ULN) 	<ul style="list-style-type: none"> Ravi Nerlynxiga tuleb alaliselt lõpetada. Hinnata tuleb alternatiivseid põhjuseid.

ULN = normi ülemine piir (*Upper Limit Normal*); ALAT =alaniini aminotransferaas.

* CTCAE v4.0.

Vahelejäänud annus

Vahelejäänud annuseid ei tohi asendada ning ravi tuleb jätkata järgmise ettenähtud ööpäevase annusega (vt lõik 4.9).

Greip ja granaatõun

Neratiniibi manustamine samaaegselt greibi või granaatõunaga / greibi- või granaatõunamahlaga ei ole soovitatav (vt lõik 4.4 ja lõik 4.5).

CYP3A4/P-glükoproteiini (P-gp) inhibiitorite kasutamine

Kui inhibiitori kasutamine on vältimatu, tuleb Nerlynxi annust vähendada:

- tasemele 40 mg (üks 40 mg tablett) üks kord ööpäevas koos tugevatoimelise CYP3A4/P-gp inhibiitoriga;
- tasemele 40 mg (üks tablett) üks kord ööpäevas koos mõõduka CYP3A4/P-gp inhibiitoriga. Kui seda talutakse hästi, suurendada annust vähemalt 1 nädalaks 80 mg-ni ja seejärel vähemalt 1 nädalaks 120 mg-ni ning maksimaalse ööpäevase annuseni 160 mg. Patsienti tuleb hoolikalt jälgida, eelkõige seedetrakti toksilisuse, sealhulgas kõhulahtisuse ja hepatotoksilisuse suhtes.

Pärast CYP3A4/P-gp tugevatoimelise või mõõduka inhibiitori kasutamise lõpetamist tuleb Nerlynxiga ravi jätkata eelneva, 240 mg annusega (vt lõik 4.4, lõik 4.5 ja lõik 5.2).

H₂-retseptori antagonistid ja antatsiidid

H₂-retseptori antagonistide kasutamisel tuleb Nerlynxi võtta vähemalt 2 tundi enne või 10 tundi pärast H₂-retseptori antagonistide võtmist. Nerlynxi ja antatsiidide annuste vahele peab jääma vähemalt 3 tundi (vt lõik 4.4, lõik 4.5 ja lõik 5.2).

Eriühmad

Neerukahjustusega patsiendid

Kerge kuni mõõduka neerukahjustusega patsientidel ei ole vaja annust kohandada. Nerlynxi ei ole uuritud raske neerukahjustusega patsientidel, sealhulgas dialüüsi saavatel patsientidel. Raske neerukahjustusega patsientidel ega dialüüsi saavatel patsientidel ei ole soovitatav ravimit kasutada (vt lõik 5.2).

Maksakahjustusega patsiendid

Kerge kuni mõõduka maksakahjustusega (Child-Pugh' klass A või B) patsientidel ei ole vaja annust kohandada (vt lõik 5.2).

Eakad

Annuse kohandamine ei ole vajalik. Puuduvad andmed kasutamise kohta \geq 85-aastastel patsientidel.

Lapsed

Puudub asjakohane näidustus ravimi Nerlynx kasutamiseks lastel rinnanäärmevähi raviks.

Manustamisviis

Nerlynx on ette nähtud suukaudseks kasutamiseks. Tabletid tuleb alla neelata tervelt, eelistatavalt koos veega, neid ei tohi purustada ega lahustada ning need tuleb võtta koos söögiga, eelistatavalt hommikuti (vt lõik 5.2).

4.3 Vastunäidustused

Ülitundlikkus toimeaine või lõigus 6.1 loetletud mis tahes abiainetete suhtes.

Koosmanustamine järgmiste ravimitega, mis on tugevad tsütokroom P450 CYP3A4/P-gp isovormi indutseerijad, nagu (vt lõik 4.5 ja lõik 5.2):

- karbamasepiin, fenütoiin (epilepsiavastased ained);
- liht-naistepuna (*Hypericum perforatum*) (taimne ravim);
- rifampitsiin (mükobakterivastane ravim).

Raske maksakahjustus (Child-Pugh' klass C) (vt lõik 5.2).

4.4 Erihoiatused ja ettevaatusabinõud kasutamisel

Kõhulahtisus

Nerlynx-ravi ajal on teatatud kõhulahtisusest (vt lõigud 4.2 ja 4.8). Kõhulahtisus võib olla raske ja sellega võib kaasneda dehüdratsioon.

Enamasti tekib kõhulahtisus ravi alguses, Nerlynxiga ravimise alustamise esimesel või teisel nädalal ning see võib korduda.

Patsientidele tuleb soovitada alustada Nerlynxi esimese annuse võtmisel profülaktilist ravi kõhulahtisusevastase ravimiga ning manustada kõhulahtisusevastast ravimit korrapäraselt 1...2 kuu jooksul Nerlynx-ravi alustamisest, et istete arv ööpäevas püsiks vahemikus 1...2.

Eakad

Eakatel patsientidel (≥ 65 -aastased) on suurem risk neerupuudulikkuse ja dehüdratsiooni tekkeks kõhulahtisuse võimalike tüsistustena ning neid patsiente tuleb hoolikalt jälgida.

Oluliste krooniliste seedetrakti häiretega patsiendid

Kesktes registreerimisuuringus ei osalenud oluliste krooniliste seedetrakti häiretega patsiente, kellel oleks põhilise sümptomina esinenud kõhulahtisust, ning neid patsiente tuleb hoolikalt jälgida.

Neerukahjustus

Neerukahjustusega patsientidel on suurem risk dehüdratsiooni tekkeks kõhulahtisuse tüsistusena ning neid patsiente tuleb hoolikalt jälgida (vt lõik 4.2 ja lõik 5.2).

Maksafunktsioon

Nerlynxiga ravitud patsientidel on teatatud hepatotoksilisusest. Ravi 1. nädalal, seejärel kord kuus 3 esimese kuu jooksul ja seejärel kogu ravi ajal iga 6 nädala järel või vastavalt kliinilisele näidustusele tuleb teha maksafunktsiooni analüüsid, sealhulgasalaniini aminotransferaasi (ALAT) ja aspartaadi aminotransferaasi (ASAT) aktiivsus ja bilirubiinisaldus (vt lõik 4.2).

Patsiente, kellel esineb intravenoosset vedelikuravi nõudev ≥ 3 . raskusastme kõhulahtisus või hepatotoksilisuse nähte või sümptomeid, näiteks väsimuse süvenemine, iiveldus, oksendamine, kollatõbi, valulikkus või tundlikkus paremal pool ülakõhus, palavik, lööve või eosinofiilia, tuleb kontrollida muutuste suhtes maksafunktsiooni analüüside tulemustes. Hepatotoksilisuse analüüside osana tuleb määrata ka bilirubiini fraktsioonid ja protrombiini aeg.

Vasaku vatsakese funktsioon

HER2 inhibeerimisega on seostatud vasaku vatsakese düsfunktsiooni. Nerlynxi ei ole uuritud patsientidel, kellel vasaku vatsakese väljutusfraktsioon (LVEF) on alla normi alumise piiri või kellel on anamneesis olulisi südamehäireid. Teadaolevate kardiaalsete riskifaktoritega patsientidel tuleb vastavalt kliinilisele näidustusele monitoorida südamegevust, sealhulgas määrata LVEF.

Prootonpumba inhibiitorid, H₂-retseptori antagonistid ja antatsiidid

Seedetraktis pH-d suurendavad ravimid võivad vähendada neratiniibi imendumist, vähendades sellega süsteemset kontsentratsiooni. Koosmanustamine prootonpumba inhibiitoritega (PPI-d) ei ole soovitatav (vt lõik 4.5 ja lõik 5.2).

H₂-retseptori antagonistide või antatsiidide kasutamisel tuleb kohandada manustamisviisi (vt lõik 4.2, lõik 4.5 ja lõik 5.2).

Rasedus

Raseduse ajal manustatuna võib neratiniib kahjustada loodet (vt lõik 4.6).

Naha ja nahaaluskoe kahjustused

Nerlynxi seostatakse naha ja nahaaluskoe kahjustustega. Süмптоomaatiliste naha ja nahaaluskoe kahjustustega patsiente tuleb hoolikalt jälgida (vt lõik 4.8).

Samaaegne ravi CYP3A4 ja P-gp inhibiitoritega

Samaaegne ravi tugevate või mõõdukate CYP3A4 ja P-gp inhibiitoritega ei ole neratiniibi ekspositsiooni suurenemise riski tõttu soovitatav. Kui inhibiitori kasutamist ei saa vältida, tuleb Nerlynxi annust kohandada (vt lõik 4.2, lõik 4.5 ja lõik 5.2).

Ravi ajal Nerlynxiga tuleb vältida greibi- või granaatõunamahla tarvitamist (vt lõik 4.2 ja lõik 4.5).

Samaaegne ravi CYP3A4 ja P-gp mõõdukate indutseerijatega

Samaaegne ravi mõõdukate CYP3A4 ja P-gp indutseerijatega ei ole soovitatav, sest see võib põhjustada neratiniibi efektiivsuse vähenemist (vt lõik 4.5 ja lõik 5.2).

Samaaegne ravi P-gp substraatidega

Patsiente, keda ravitakse samaaegselt kitsa terapeutilise vahemikuga ravimitega, mille imendumises osalevad seedetraktis P-gp transporterid, tuleb hoolikalt jälgida (vt lõik 4.5 ja lõik 5.2).

4.5 Koostoimed teiste ravimitega ja muud koostoimed

Teiste ainete toime neratiniibile

Neratiniibi metaboliseerib eelkõige CYP3A4 ja see on P-gp substraat.

CYP3A4/P-gp indutseerijad

Kliinilise uuringu kohaselt vähendas tugevate CYP3A4/P-gp indutseerijate samaaegne kasutamine oluliselt neratiniibi kontsentratsiooni, seetõttu on neratiniibi samaaegne kasutamine tugevate CYP3A4/P-gp indutseerijatega vastunäidustatud (nt tugevad indutseerijad: fenütoiin, karbamasepiin, rifampitsiin või naistepuna (*Hypericum perforatum*) sisaldavad taimsed preparaadid). Neratiniibi samaaegne kasutamine mõõdukate CYP3A4/P-gp indutseerijatega ei ole soovitatav, sest see võib samuti põhjustada efektiivsuse vähenemist (nt mõõdukad indutseerijad: bosentaan, efavirens, etraviriin, fenobarbitaal, primidoon, deksametasoon) (vt lõik 4.3 ja lõik 5.2).

CYP3A4/P-gp inhibiitorid

Kliinilise uuringu ja mudelipõhiste prognooside kohaselt suurendas tugevate või mõõdukate CYP3A4/P-gp inhibiitorite samaaegne kasutamine oluliselt neratiniibi süsteemset kontsentratsiooni, seetõttu ei ole neratiniibi samaaegne kasutamine tugevate ja mõõdukate CYP3A4/P-gp inhibiitoritega soovitatav (nt tugevad inhibiitorid: atasanaviir, indinaviir, nefasodoon, nelfinaviir, ritonaviir, sakvinaviir, lopinaviir, ketokonasool, itrakonasool, klaritromütsiin, troleandomütsiin, vorikonasool ja kobitsistaat; mõõdukad inhibiitorid: tsiprofloksatsiin, tsüklosporiin, diltiaseem, flukonasool, erütromütsiin, fluvoksamiin ja verapamiil). Kui inhibiitori kasutamist ei saa vältida, tuleb Nerlynxi annust kohandada (vt lõik 4.2, lõik 4.4 ja lõik 5.2).

Neratiniibi plasmakontsentratsiooni võib suurendada ka greip/granaatõun või greibi-/granaatõunamahla ning nende kasutamist tuleb vältida (vt lõik 4.2 ja lõik 4.4).

Prootonpumba inhibiitorid, H₂-retseptori antagonistid ja antatsiidid

Neratiniibi lahustuvus *in vitro* sõltub pH-st. Samaaegne ravi mao pH-d suurendavate ainetega võib vähendada neratiniibi imenduvust, vähendades seetõttu süsteemset kontsentratsiooni.

Koosmanustamine prootonpumba inhibiitoritega (PPI-d) (nt omeprasool või lansoprasool) ei ole soovitatav (vt lõik 4.4 ja lõik 5.2).

Nerlynxi peab võtma vähemalt 2 tundi enne või 10 tundi pärast H₂-retseptori antagonistide manustamist (vt lõik 4.2, lõik 4.4 ja lõik 5.2).

Nerlynxi ja antatsiidi annuste vahele peab jääma vähemalt 3 tundi (vt lõik 4.2, lõik 4.4 ja lõik 5.2).

Kõhulahtisusevastane loperamiid

Kliinilises uuringus ei olnud uuringus osalejatel neratiniibi kontsentratsioonis kliiniliselt olulisi erinevusi selle kasutamisel samaaegselt loperamiidiga või ilma (vt lõik 5.2).

Neratiniibi toime teistele ainetele

Hormonaalsed rasestumisvastased vahendid

Praegu ei ole teada, kas Nerlynx vähendab süsteemse toimega hormonaalsete rasestumisvastaste vahendite efektiivsust. Seetõttu peavad süsteemse toimega hormonaalseid rasestumisvastaseid vahendeid kasutavad naised lisaks kasutama barjäärimeetodit (vt lõik 4.6).

P-glükoproteiini väljavoolu transporterid

In vitro uuringute tulemuste kohaselt on neratiniibi P-glükoproteiini (P-gp) väljavoolu transporterite inhibiitor. Seda kinnitas kliiniline uuring, milles kasutati digoksiini substraadina ja milles C_{max} suurenes 54% ja AUC 32%. See võib olla kliiniliselt oluline patsientide puhul, keda ravitakse samaaegselt kitsa terapeutilise vahemikuga toimeainetega, mille imendumises osalevad P-gp transporterid seedetraktis (nt digoksiin, kolhitsiin, dabigatraan, fenütoin, statiinid, tsüklosporiin, everoliimus, siroliimus, takroliimus). Neid tuleb hoolikalt jälgida (vt lõik 4.4 ja lõik 5.2).

Rinnavähi resistentsusvalgu väljavoolu transporter

In vitro uuringute tulemuste kohaselt võib neratiniib soole tasandil inhibeerida rinnavähi resistentsusvalku (BCRP). BCRP substraatidega ei ole kliinilist uuringut tehtud. Kuna neratiniibi koosmanustamisel BCRP substraatidega võib nende kontsentratsioon suurenedada, tuleb BCRP substraatidega (nt rosuvastatiin, sulfasalasiin ja irinotekaan) ravitavaid patsiente hoolikalt jälgida (lõik 5.2).

4.6 Fertiilsus, rasedus ja imetamine

Rasestumisvõimelised naised / rasestumisvastased meetmed naistel ja meestel

Loomkatsete tulemuste kohaselt võib neratiniib rasedatele manustatuna kahjustada loodet. Naised peavad vältima rasestumist Nerlynxi võtmise ajal ja kuni 1 kuu jooksul ravi lõpetamisest. Seetõttu peavad rasestumisvõimelised naised Nerlynxi võtmise ajal ja kuni 1 kuu jooksul ravi lõpetamisest kasutama väga efektiivseid rasestumisvastaseid vahendeid.

Praegu ei ole teada, kas neratiniib võib vähendada süsteemse toimega hormonaalsete rasestumisvastaste vahendite efektiivsust, mistõttu peavad süsteemse toimega hormonaalseid rasestumisvastaseid vahendeid kasutavad naised lisaks kasutama barjäärimeetodit.

Mehed peavad ravi ajal ja 3 kuu jooksul ravi lõpetamisest kasutama barjäärimeetodit.

Rasedus

Nerlynxi kasutamise kohta rasedatel andmed puuduvad. Loomkatsetes on tõendatud embrüo-loote surma ja loote morfoloogia anomaaliade risk (vt lõik 5.3). Võimalik oht inimesele pole teada. Nerlynxi ei tohi kasutada raseduse ajal, välja arvatud juhul, kui neratiniibravi on vajalik naise kliinilise seisundi tõttu.

Kui neratiniibi kasutatakse raseduse ajal või kui patsient Nerlynx-ravi ajal rasestub, tuleb teda teavitada võimalikust ohust lootele.

Imetamine

Ei ole teada, kas neratiniib eritub inimese rinnapiima. Riski rinnaga toidetavale imikule ei saa välistada. Seetõttu tuleb otsustada, kas lõpetada rinnaga toitmine või ravi Nerlynxiga, võttes arvesse Nerlynxist saadavat kasu emale ja imetamisest saadavat kasu lapsele.

Fertiilsus

Fertiilsusuuringuid naistel ega meestel ei ole läbi viidud. Annuste juures kuni 12 mg/kg ööpäevas ei tuvastatud isas- ega emasrottidel olulisi muutusi fertiilsuse parameetrites (vt lõik 5.3).

4.7 Toime reaktsioonikiirusele

Nerlynx võib kergelt või mõõdukalt mõjutada autojuhtimise ja masinate käsitsemise võimet. Neratiniibi kõrvaltoimetena on teatatud väsimusest, pearinglusest, dehüdratsioonist ja süngoobist. Hinnates patsiendi võimet sooritada tähelepanu, motoorseid või kognitiivseid oskusi nõudvaid ülesandeid, tuleb arvesse võtta patsiendi kliinilist seisundit.

4.8 Kõrvaltoimed

Ohutusprofiili kokkuvõte

Kõige sagedamad ükskõik millise raskusastme kõrvaltoimed olid kõhulahtisus (93,6%), iiveldus (42,5%), väsimus (27,3%), oksendamine (26,8%), kõhuvalu (22,7%), lööve (15,4%), isutus (13,7%), ülakõhuvalu (13,2%), stomatiit (11,2%) ja lihasespasmid (10,0%).

Kõige sagedamad 3...4. raskusastme kõrvaltoimed olid kõhulahtisus (3. raskusaste: 36,9%; 4. raskusaste: 0,2%) ja iiveldus (3. raskusaste: 3,4%; 4. raskusaste: 0,1%).

Raskete kõrvaltoimetena teatati muu hulgas kõhulahtisusest (1,9%), oksendamisest (1,3%), dehüdratsioonist (1,1%), iiveldusest (0,5%),alaniini aminotransferaasi aktiivsuse suurenemisest (0,4%), aspartaadi aminotransferaasi aktiivsuse suurenemisest (0,4%), kõhuvalust (0,3%), väsimusest (0,3%) ja isutusest (0,2%).

Kõrvaltoimete tabel

Alljärgnevas tabelis on loetletud neratiniibiga täheldatud kõrvaltoimed 1710 patsiendi koondandmete hindamise põhjal.

Kõrvaltoimete esinemissageduse klassifitseerimisel kasutati MedDRA-esinemissageduse konventsiooni ja MedDRA-organsüsteemi klasside andmebaasi:

Väga sage ($\geq 1/10$)

Sage ($\geq 1/100$ kuni $< 1/10$)

Aeg-ajalt ($\geq 1/1000$ kuni $< 1/100$)

Harv ($\geq 1/10\ 000$ kuni $< 1/1\ 000$)

Väga harv ($< 1/10\ 000$)

Teadmata (ei saa hinnata olemasolevate andmete alusel).

Esinemissageduse rühmades on kõrvaltoimed esitatud raskuse vähenemise järjekorras.

Tabel 5. Nerlynxi kõrvaltoimed monoterapiaga rinnavähiuuringutes

Organsüsteemi klass	Esinemissagedus	Kõrvaltoime
Infektsioonid ja infestatsioonid	Sage	Kuseteede nakkus
Ainevahetus- ja toitumishäired	Väga sage	Isutus
	Sage	Dehüdratsioon
Respiratoorsed, rindkere ja mediastiinumi häired	Sage	Ninaverejooks

Organsüsteemi klass	Esinemissagedus	Kõrvaltoime
Seedetrakti häired	Väga sage	Kõhulahtisus, oksendamine, iiveldus, kõhuvalu, ülakõhuvalu ja stomatiit ¹
	Sage	Pingetunne kõhus, suukuivus ja düspepsia
Maksa ja sapiteede häired	Sage	Alaniini aminotransferaasi aktiivsuse suurenemine, aspartaadi aminotransferaasi aktiivsuse suurenemine
	Aeg-ajalt	Vere bilirubiinisalduse suurenemine
Naha ja nahaaluskoe kahjustused	Väga sage	Lööve ²
	Sage	Küünekahjustused ³ , nahalõhed ja nahakuivus
Lihaskoe ja sidekoe kahjustused	Väga sage	Lihasespasmid
Neerude ja kuseteede häired	Sage	Vere kreatiniinisalduse suurenemine
	Aeg-ajalt	Neerupuudulikkus
Üldised häired ja manustamiskoha reaktsioonid	Väga sage	Väsimus
Uuringud	Sage	Kehakaalu vähenemine

¹ Sealhulgas stomatiit, aftoosne stomatiit, suuhaavand, suu limaskestast villid ja limaskestapõletik.

² Sealhulgas lööve, erütematoosne lööve, generaliseerunud lööve, kihelev lööve ja pustuloosne lööve.

³ Sealhulgas küünekahjustused, perionühhia, küünte murdumine ja küünte värvuse muutus.

Valitud kõrvaltoimete kirjeldus

Kõhulahtisus

1660 patsiendist, kes said Nerlynxi monoterapiat ilma loperamiidprofülaktikata, esines 94,6%-l vähemalt 1 kõhulahtisuse episood. 3. raskusastme kõhulahtisusest teatati 37,5%-l Nerlynxi kasutanud patsientidest. 0,2%-l patsientidest oli 4. raskusastme kõhulahtisus. Kõhulahtisuse tõttu vajas haiglaravi 1,9% Nerlynxiga ravitud patsientidest.

Kõhulahtisus esines enamasti esimesel kuul: 83,6% patsientidest teatas toksilisusest esimesel nädalal, 46,9% teisel nädalal, 40,2% kolmandal nädalal ja 43,2% neljandal nädalal (mediaanne aeg esimeste sümptomiteni oli 2 päeva).

Ükskõik millise raskusastme kõhulahtisuse ühekordse episoodi mediaankestus oli 2 päeva. Ükskõik millise raskusastme kõhulahtisuse kogukestuse mediaan oli 59 päeva ja 3. raskusastme kõhulahtisuse kogukestuse mediaan 5 päeva.

Kõhulahtisus oli ka kõige sagedam ravi katkestamist põhjustanud kõrvaltoime – kõhulahtisuse tõttu katkestas ravi 14,4% Nerlynxi ilma loperamiidprofülaktikata kasutanud patsientidest. Annust vähendati 24,7%-l Nerlynxiga ravitud patsientidest.

Lööve

Nerlynxi monoterapias rühmas esines lööve 16,7%-l patsientidest. 1. ja 2. raskusastme löövet esines vastavalt 13,3%-l ja 2,9%-l patsientidest; 0,4%-l patsientidest tekkis 3. raskusastme lööve.

Küünekahjustused

Nerlynxi monoterapias rühmas esines küünekahjustusi 7,8%-l patsientidest. 1. ja 2. raskusastme küünekahjustusi esines vastavalt 6,2%-l ja 1,4%-l patsientidest. 3. raskusastme küünekahjustusi esines 0,2%-l Nerlynxi kasutanud patsientidest.

Nii lööbe kui ka küünekahjustuste tõttu katkestas ravi 0,6% Nerlynxi kasutanud patsientidest.

Hepatotoksilisus

Maksakõrvaltoimetest teatati III faasi keskses registreerimisuuringus ExteNET (3004) sagedamini Nerlynxi ravirühmas võrreldes platseeborühmaga (vastavalt 12,4%-l ja 6,6%-l patsientidest), peamiselt alaniini aminotransferaasi (ALAT) aktiivsuse suurenemise (vastavalt 8,5% ja 3,2%), aspartaadi

aminotransferaasi (ASAT) aktiivsuse suurenemise (vastavalt 7,4% ja 3,3%) ning vere alkaalse fosfataasi aktiivsuse suurenemise (vastavalt 2,1% ja 1,1%) tõttu. 3. raskusastme kõrvaltoimetest teatati vastavalt 1,6%-l ja 0,5%-l ning 4. raskusastme kõrvaltoimetest vastavalt 0,2%-l ja 0,1%-l Nerlynxiga ravitud patsientidest ja platseebot kasutanud patsientidest. ALAT-aktiivsuse 3. raskusastme suurenemisest teatati vastavalt 1,1%-l ja 0,2%-l ning ALAT-aktiivsuse 4. raskusastme suurenemisest vastavalt 0,2%-l ja 0,0%-l Nerlynxiga ravitud patsientidest ja platseebot kasutanud patsientidest. ASAT-aktiivsuse 3. raskusastme suurenemisest teatati vastavalt 0,5%-l ja 0,3%-l ning ASAT-aktiivsuse 4. raskusastme suurenemisest vastavalt 0,2%-l ja 0,0%-l Nerlynxiga ravitud patsientidest ja platseebot kasutanud patsientidest. Vere bilirubiinisalduse 3. või 4. raskusastme suurenemise juhtumeid ei täheldatud.

Teised eripopulatsioonid

Eakad

III faasi keskses registreerimisuuringus ExteNET (3004) oli Nerlynxi ravirühma patsientide keskmine vanus 52 aastat: 1236 patsienti olid < 65-aastased ning 172 patsienti ≥ 65-aastased, kellest 25 patsienti olid 75-aastased või vanemad.

Kõrvaltoimete tõttu ravi katkestamise sagedus oli ≥ 65-aastaste vanuserühmas suurem kui < 65-aastaste vanuserühmas; Nerlynxi ravirühmas olid need määrad vastavalt 44,8% ja 25,2%.

Raskete kõrvaltoimete esinemissageduse määr oli Nerlynxi ravirühmas ja platseeborühmas vastavalt 7,0% ja 5,7% (< 65-aastased) ning 9,9% ja 8,1% (≥ 65-aastased). ≥ 65-aastaste vanuserühmas olid kõige sagedamini teatatud rasked kõrvaltoimed oksendamine (2,3%), kõhulahtisus (1,7%), dehüdratsioon (1,2%) ja neerupuudulikkus (1,2%).

Raviaegseid, haiglaravi vajanud kõrvaltoimeid esines Nerlynxi ravirühmas ja platseeborühmas vastavalt 6,3%-l ja 4,9%-l < 65-aastaste rühmas ning 8,7%-l ja 8,1%-l ≥ 65-aastaste rühmas.

Rassi mõju

III faasi keskses registreerimisuuringus ExteNET (3004) esines naha- ja nahaaluskoe kahjustuste organsüsteemi klassi liigitatud ravist tingitud kõrvaltoimeid Nerlynx-ravirühma asiaatidest patsientidel rohkem kui europiididest patsientidel (vastavalt 56,4% ja 34,5%), ent platseeborühmas olid need näitajad võrreldavad (vastavalt 24,9% ja 22,8%). Kombineeritud ohutusandmetest 1710 patsiendilt, kes said Nerlynxi monoterapiat, nähtus, et nahakõrvaltoimete esinemissagedus oli asiaatidest patsientidel (57,1%) suurem kui europiididest patsientidel (34,6%).

Kombineeritud ohutusandmete analüüsis olid enamik ravieagseid naha- ja nahaaluskoe kahjustuste organsüsteemi klassi liigitatud kõrvaltoimeid asiaatidel 1. raskusastmega (43,3%) ja 2. raskusastmega (12,3%); europiididel oli 1. ja 2. raskusastme kõrvaltoimete esinemissagedus vastavalt 25,6% ja 7,8%. 3. raskusastme kõrvaltoimete esinemissagedus oli asiaatide ja europiidide alarühmade lõikes sarnane (1,6% ja 1,0%). Naha- ja nahaaluskoe kahjustuste organsüsteemi klassi liigitatud raskete kõrvaltoimete esinemissageduses ei täheldatud asiaatide ja europiidide alarühmade vahel erinevusi. Kõige sagedamad naha- ja nahaaluskoe kahjustuste organsüsteemi klassi liigitatud ravieagseid kõrvaltoimed, mida esines asiaatidest patsientidel sagedamini kui europiididest patsientidel, olid lööve (vastavalt 29,4%-l ja 13,5%-l patsientidest), palmaarplantaarne erütrodüsesteesia sündroom (9,9% ja 1,0%) ja akneformne dermatiit (6,0 ja 1,0%).

Võimalikest kõrvaltoimetest teatamine

Ravimi võimalikest kõrvaltoimetest on oluline teatada ka pärast ravimi müügiloo väljastamist. See võimaldab jätkuvalt hinnata ravimi kasu/riski suhet. Tervishoiutöötajatel palutakse kõigist võimalikest kõrvaltoimetest teatada riikliku teavitamissüsteemi (vt [V lisa](#)) kaudu.

4.9 Üleannustamine

Puudub spetsiifiline antidoot ning hemodialüüsi kasulikkus Nerlynxi üleannustamise ravis on teadmata. Üleannustamise korral tuleb manustamine lõpetada ja kasutada üldtoetavaid meetmeid.

Kliinilistes uuringutes olid kõige sagedamad üleannustamisega seostatud kõrvaltoimed kõhulahtisus koos iiveldusega või ilma iivelduseta, oksendamine ja dehüdratsioon.

Annuse suurendamise uuringus manustati tervetele vabatahtlikele Nerlynxi ühekordsetes suukaudsetes annustes kuni 800 mg. Seedetrakti häirete (kõhulahtisus, kõhuvalu, iiveldus ja oksendamine) esinemissagedus ja raskusaste tundus olevat seotud annusega. Kliinilistes uuringutes ei ole manustatud 800 mg ületavaid Nerlynxi ühekordseid annuseid.

5. FARMAKOLOOGILISED OMADUSED

5.1 Farmakodünaamilised omadused

Farmakoterapeutiline rühm: kasvajavastased ained, teised kasvajavastased ained, proteiini kinaasi inhibiitorid; ATC-kood: L01XE45

Toimemehhanism

Neratiniib on ErbB-perekonna (erütroblastilise leukeemia viirusliku onkogeeni homoloogid) türosiinkinaaside pöördumatu inhibiitor, mis blokeerib mitogeensete kasvufaktorite signaaliülekande, seondudes kovalentselt ja suure afiinsusega kolme järgmise epidermaalse kasvufaktori retseptori (EGFR) ATP-seondumiskohaga: EGFR (mida kodeerib ErbB1), HER2 (mida kodeerib ErbB2) ja HER4 (mida kodeerib ErbB4) või nende aktiivsed heterodimeerid HER3-ga (mida kodeerib ErbB3). See kutsub esile nende HER2-amplifikatsiooni või -üleekspressiooni või HER2-mutatsiooniga rinnavähi korral esinevate kasvu stimuleerivate radade püsiva inhibeerimise. Neratiniib seondub HER2 retseptoriga, vähendab EGFRi ja HER2 autofosforüleerumist, MAPK (mitogeenist aktiveeritud proteiinkinaasi) ja AKT (proteiinkinaas B) pärisuunalise signaaliülekande radasid ja inhibeerib tugevalt kasvajarakkude proliferatsiooni *in vitro*. Neratiniib inhibeeris EGFRi ja/või HER2-ekspresserivate kasvajarakkude liine IC50-ga < 100 nM rakkudes.

Kliiniline efektiivsus ja ohutus

Mitmekeskuselises randomiseeritud topeltpimedas platseebokontrolliga keskses III faasi registreerimisuurinus ExteNET (3004) osales 2840 varajases staadiumis HER2-positiivse rinnanäärmevähiga (kinnitatud lokaalse analüüsiga) naist, kes olid lõpetanud trastuzumab-adjuvantravi; patsiendid randomiseeriti suhtes 1 : 1 saama kas Nerlynxi või platseebot iga päev ühe aasta jooksul. Ravikavatsusega populatsioonis oli mediaanvanus 52 aastat (59,9% olid \geq 50-aastased, 12,3% \geq 65-aastased); 81,0% olid europiidid, 2,6% mustanahalised, 13,6% asiaadid ja 2,9% muust rassist. Uuringu alguses oli 57,7%-l patsientidest hormoonretseptor-positiivne haigus (st ER-positiivne ja/või PR-positiivne), 27,2%-l patsientidest ei olnud haigus levinud lümfisõlmedesse, 41,5%-l oli haaratud üks kuni kolm lümfisõlme ja 29,4%-l oli haaratud neli või enam lümfisõlme. Ligikaudu 10%-l patsientidest olid I staadiumi kasvajakasvaja, ligikaudu 40%-l II staadiumi kasvajakasvaja ja ligikaudu 30%-l III staadiumi kasvajakasvaja. Mediaanne aeg viimasest trastuzumab-adjuvantravist randomiseerimiseni oli 4,5 kuud.

Uuringu esmane tulemusnäitaja oli invasiivse haiguse vaba elumus (*invasive disease-free survival*, iDFS). Uuringu teised tulemusnäitajad olid muu hulgas haigusvaba elumus (*disease-free survival*, DFS), sealhulgas mitteinvasiivse duktaalse kartsinoomi vaba elumus (*ductal carcinoma in situ*, DFS-DCIS), aeg kaugmetastaasini (*time to distant recurrence*, TTDR), kaugmetastaasivaba elumus (*distant disease-free survival*, DDFS), kesknärvisüsteemi retsidiivide kumulatiivne esinemissagedus ja üldine elumus (*overall survival*, OS).

2 aastat pärast randomiseerimist tehtud esmasest uuringuanalüüsist nähtus, et Nerlynx vähendas ravikavatsusega populatsioonis invasiivse haiguse retsidiivi või surma riski oluliselt, st 33% (riskitiheduste suhe = 0,67, 95% usaldusvahemik (0,49; 0,91); p-väärtus kahepoolses testis = 0,011).

Tabel 6. Esmased efektiivsusalsed tulemused 2 aasta möödumisel – ravikavatsusega ja hormoonretseptor-positiivsed populatsioonid, kellel oli trastuzumabravi lõpetamisest möödunud vähem kui üks aasta

Muutuja	Hinnanguline 2-aastane tüsistustevaba elumus ¹ (%)		Riskitiheduste suhe (95% usaldusvahemik) ²	p-väärtus ³
	Nerlynx (N = 1420)	Platseebo (N = 1420)		
Ravikavatsusega populatsioon				
Invasiivse haiguse vaba elulemus	94,2	91,9	0,67 (0,49; 0,91)	0,011
Haigusvaba elulemus, sealhulgas mitteinvasiivse duktaalse kartsinoomi vaba elulemus <i>in situ</i>	94,2	91,3	0,62 (0,46; 0,84)	0,002
Kaugmetastaasivaba elulemus	95,3	94,0	0,75 (0,53; 1,06)	0,110
Aeg kaugmetastaasini	95,5	94,2	0,74 (0,52; 1,06)	0,102
KNS-retsidiiv	0,92	1,16	–	0,586
Hormoonretseptor-positiivsed patsiendid, kellel oli trastuzumabravi lõpetamisest möödunud vähem kui üks aasta				
	Nerlynx (N = 671)	Platseebo (N = 668)	Riskitiheduste suhe (95% usaldusvahemik) ⁴	p-väärtus ⁵
Invasiivse haiguse vaba elumus	95,3	90,9	0,50 (0,31; 0,78)	0,003
Haigusvaba elumus, sealhulgas mitteinvasiivse duktaalse kartsinoomi vaba elumus <i>in situ</i>	95,3	90,1	0,45 (0,28; 0,71)	< 0,001
Kaugmetastaasivaba elumus	96,1	93,0	0,53 (0,31; 0,88)	0,015
Aeg kaugmetastaasini	96,3	93,3	0,53 (0,30; 0,89)	0,018
KNS-retsidiiv	0,34	1,01	–	0,189

KNS = kesknärvisüsteem.

¹ Tüsistustevaba elulemuse määrad kõikide tulemusnäitajate korral, v.a KNS-retsidiiv, mille kohta esitatakse kumulatiivne esinemissagedus.

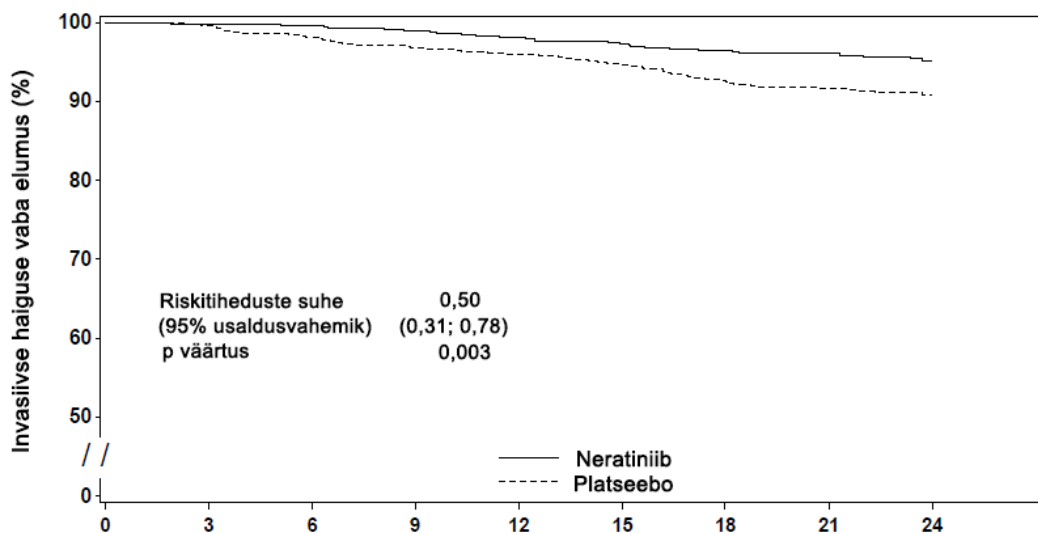
² Stratifitseeritud Coxi proportsionaalsete ohtude mudel.

³ Stratifitseeritud kahepoolne logaritmiline astaktest kõikide tulemusnäitajate korral, v.a KNS-retsidiiv, mille puhul kasutati Gray meetodit.

⁴ Stratifitseerimata Coxi proportsionaalsete ohtude mudel.

⁵ Stratifitseerimata kahepoolne logaritmiline astaktest kõikide tulemusnäitajate korral, v.a KNS-retsidiiv, mille puhul kasutati Gray meetodit.

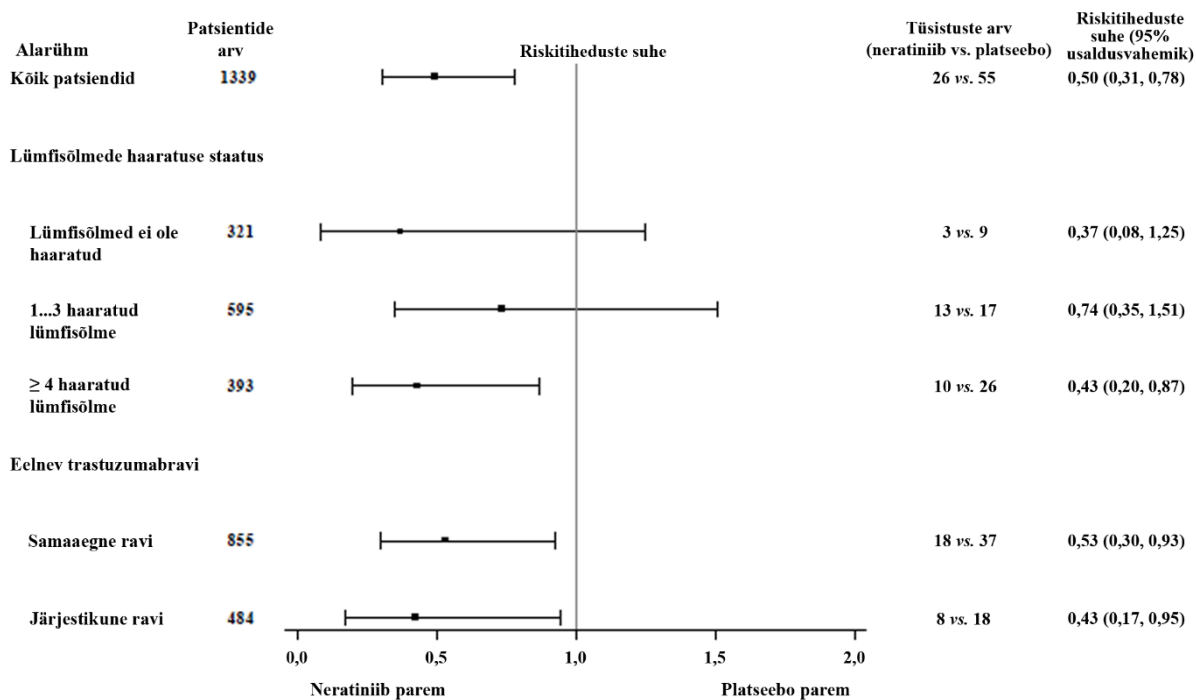
Joonis 1. Invasiivse haiguse vaba elumuse Kaplani-Meieri kõver – hormoonretseptor-positiivsed patsiendid, kellel oli trastuzumabiga ravi lõpetamisest möödunud vähem kui üks aasta



	Riskiga patsientide arv									
	Kuud pärast randomiseerimist									
Neratiinib	671	606	593	577	559	539	517	486	309	
Platseebo	668	642	622	605	583	566	544	504	327	

Hormoonretseptor-positiivsete patsientide puhul, kellel oli trastuzumabiga ravi lõpetamisest möödunud vähem kui üks aasta, on Nerlynxiga ravi mise suhtelist kasulikkust eelmäätletud patsiendialarühmades kirjeldatud joonisel 2.

Joonis 2. Hormoonretseptor-positiivsed patsiendid, kellel oli trastuzumabiga ravi lõpetamisest möödunud vähem kui üks aasta, invasiivse haiguse vaba elumus patsientide alarühmade kaupa



Märkus: patsiente, kelle lümfisõlmede haaratus ei ole teada (n = 30), ei ole näidatud, sest nende riskitiheduste suhet ei olnud võimalik hinnata.

Hormoonretseptor-negatiivsetel patsientidel oli olenemata trastuzumabiga ravi lõpetamisest möödunud ajast riskitiheduste suhe 2. aastal hinnatud tulemusnäitaja iDFS korral 0,94, 95% usaldusvahemikuga (0,61; 1,46). Selles populatsioonis ei ole efektiivsus tõendatud.

Ligikaudu 75%-lt patsientidest küsiti uut nõusolekut pikendatud jätkufaasiks pärast 24 kuud. Puuduvate andmetega vaatlused tsenseeriti viimasel hindamiskuupäeval. Ehkki Nerlynxi ravi kasulikkus oli võrreldes platseeboga 5. aastal alles, ei ole võimalik usaldusväärset hinnata toime ulatust.

Mediaanne üldise elulemuse järelkontrolli periood oli ravikavatsuslikul populatsioonil 8,06 aastat, neratiniibi rühmas 8,03 aastat ja platseeborühmas 8,10 aastat, kokku jälgiti elulemuse suhtes 8 aastat või kauem 1542 (54,3%) patsienti, neist neratiniibi rühmas 746 (52,5%) ja platseeborühmas 796 (56,1%). Surmajuhtumeid oli 264 (9,3%), neist 127 (8,9%) neratiniibiga ravitud patsientidel ja 137 (9,6%) platseeboga ravitud patsientidel. Üldise elulemuse suhtes Nerlynxi ravirühmas võrreldes platseeborühmaga statistiliselt olulist erinevust ei olnud ravikavatsuslikus populatsioonis järelkontrolli mediaanse ajaga 8,06 aastat [riskitiheduste suhe = 0,96 (95% usaldusvahemik: 0,75; 1,22)].

Hormoonretseptor-positiivsetel patsientidel, kellel oli ravi lõpetamisest trastuzumabiga möödunud vähem kui üks aasta, oli järelkontrolli mediaanne aeg neratiniibi rühmas 8,0 aastat ja platseeborühmas 8,1 aastat, kokku jälgiti elulemuse suhtes 8 aastat või kauem 1339 (47,1%) patsienti, neist neratiniibi rühmas 671 (23,6%) ja platseeborühmas 668 (23,5%). Selles alampopulatsioonis oli surmajuhtumeid neratiniibi rühmas 55 (8,2%) ja platseeboga ravitud patsientide seas 68 (10,2%) [riskitiheduste suhe = 0,83 (95% usaldusvahemik; 0,58; 1,18)].

Lapsed

Euroopa Ravimiamet ei kohusta esitama uuringute tulemusi laste kõikide alarühmade kohta rinnanäärmevähi ravi korral.

5.2 Farmakokineetilised omadused

Massitasakaalu pärast 200 mg neratiniibi ühekordse suukaudse annuse manustamist uuriti kuuel tervel uuritaval.

Imendumine

Pärast 240 mg neratiniibi suukaudset manustamist kulges imendumine aeglaselt ja maksimaalne plasmakontsentratsioon saabus ligikaudu 7 tundi pärast manustamist. Koos toiduga 240 mg neratiniibi ühekordsel manustamisel olid C_{max} ja AUC väärtused võrreldes tühja kõhuga manustamisega ligikaudu vastavalt 17% ja 13% võrra suuremad. Ühekordne 240 mg neratiniibi suukaudne manustamine koos rasvarikka toiduga suurendas nii C_{max} kui ka AUC väärtusi ligikaudu 100%. Massitasakaalu uuringus näitas muutumatul kujul neratiniibi ja selle metaboliitide eritumine kokku (uriini ja väljahaitega), et neratiniibi imendub vähemalt 10% ja tõenäoliselt rohkem kui 20%. Peale selle näitasid mudelipõhised prognoosid kokku 26% imendumist soole kaudu.

In vitro sõltub neratiniibi lahustuvus pH-st. Seedetrakti pH-d suurendavad ravimid võivad vähendada neratiniibi imendumist, vähendades sellega süsteemset kontsentratsiooni.

Jaotumine

Neratiniibi seondumine inimese plasmavalkudega, sealhulgas kovalentne seondumine inimese seerumi albumiiniga (human serum albumin, HSA), oli enam kui 98% ega sõltunud neratiniibi määratud kontsentratsioonist. Neratiniib seondus peamiselt HSA-ga ja inimese alfa-1 happe glükoproteiiniga (AAG). Põhiline metaboliit M6 (M6) seondus inimese plasmavalkudega rohkem kui 99% ega sõltunud M6 määratud kontsentratsioonidest.

In vitro uuringutes tõendati, et neratiniib on P-glükoproteiini (P-gp) (vt lõik 4.2, lõik 4.3, lõik 4.4 ja lõik 4.5) ja BCRP substraat. *In vitro* uuringute kohaselt ei ole neratiniib ja selle põhiline metaboliit M6 inimese väärtuse 10 μ M juures maksa tagasihaarde transporterite OATP1B1*1a ja OATP1B3 substraadid.

Biotransformatsioon

Neratiniib metaboliseerub maksa mikrosoomides peamiselt CYP3A4 toimel ning vähemal määral FMO (flaviini sisaldav monooksügenaas) toimel.

Esialgsest inimplasma metaboliidiprofiilide määramisest nähtub, et pärast suukaudset manustamist läbib neratiniib CYP3A4 vahendusel oksüdatiivse metabolismi. Tsirkuleerivad metaboliidid on muu hulgas neratiniib-püridiin-N-oksiid (M3), N-desmetüül-neratiniib (M6), neratiniib-dimetüülamiin-N-oksiid (M7) ning hüdroksüül-neratiniib-N-oksiidi ja neratiniib-bis-N-oksiidi (M11) jäljed. Pärast suukaudset manustamist on neratiniib põhiline komponent plasmas ja ühegi vereringes sisalduva metaboliidi (M2, M3, M6, M7 ja M11) süsteemne ekspositsioon pärast neratiniibi suukaudset manustamist ei ole suurem kui 8% neratiniibi ja metaboliidi kontsentratsioonist kokku. Neratiniibi metaboliitidel M3, M6, M7 ja M11 oli neratiniibi suhtes sarnane potentsus vastavalt *in vitro* ensüümsetele (seondumis)testidele või rakupõhistele testidele ErbB1, ErbB2 (HER2) ja ErbB4 ekspresseerivate rakkude suhtes.

Püsikontsentratsioonide põhjal tuleneb farmakoloogiline toime põhiliselt neratiniibist (73%) ning 20% M6 kontsentratsioonist, 6% M3-st ja väike osa (< 1%) M7 ja M11 AUC-st.

Eritumine

Pärast neratiniibi ühekordseid annuseid oli neratiniibi keskmine näiv poolväärtusaeg patsientide plasmas 17 tundi.

Neratiniib eritub peamiselt väljaheitega

Pärast radioaktiivselt märgistatud 240 mg neratiniibi suukaudse lahuse ühekordset manustamist tuvastati väljaheites ja uriinis vastavalt 95,5% ja 0,96% manustatud annusest.

Eritumine oli kiire ja täielik, kusjuures suurem osa annusest eritus väljaheitega 48 tunni jooksul ja 96,5% kogu radioaktiivsusest eritus eritistega 8 päeva jooksul.

Neratiniibi muutumatul kujul esines eritistes kõige rohkem, see moodustas 62,1% kogu eritistega eritunud annusest. Väljaheites sisaldus metaboliitidest kõige rohkem M6 (19,7% manustatud annusest), seejärel M2, M3 ja M7, mida kõiki sisaldus vähem kui 10% manustatud annusest.

Koostoimed ravimitega

CYP3A4/P-gp indutseerija toime neratiniibile

Pärast 240 mg neratiniibi samaaegset manustamist korduvates annustes 600 mg rifampitsiiniga, mis on tugev CYP3A4/P-gp indutseerija, vähenesid neratiniibi kontsentratsioonid oluliselt, C_{max} 76% ja AUC 87% võrreldes neratiniibi manustamisega ainsa ravimina (vt lõik 4.3 ja lõik 4.5).

CYP3A4/P-gp inhibiitori toime neratiniibile

Neratiniibi ühekordse suukaudse annuse 240 mg manustamine samaaegselt ketokonasooliga (400 mg üks kord ööpäevas 5 päeva jooksul), mis on tugev CYP3A4/P-gp inhibiitor, suurendas neratiniibi süsteemset kontsentratsiooni C_{max} -i järgi 3,2 korda ja AUC järgi 4,8 korda võrreldes neratiniibi manustamisega ainsa ravimina.

Mudelipõhised prognoosid näitasid, et neratiniibi ühekordse suukaudse annuse 240 mg samaaegsel manustamisel flukonasooliga (200 mg üks kord ööpäevas 8 päeva jooksul), mis on mõõdukas CYP3A4 inhibiitor, suurenes neratiniibi süsteemne kontsentratsioon C_{max} -i järgi 1,3 korda ja AUC järgi 1,7 korda võrreldes neratiniibi manustamisega ainsa ravimina.

Mudelipõhised prognoosid näitasid, et neratiniibi ühekordse suukaudse annuse 240 mg samaaegsel manustamisel verapamiiliga (120 mg kaks korda ööpäevas 8 päeva jooksul), mis on mõõdukas CYP3A4 / tugev P-gp inhibiitor, suurenes neratiniibi süsteemne kontsentratsioon C_{max} -i järgi 3,0 korda ja AUC järgi 4,0 korda võrreldes neratiniibi manustamisega ainsa ravimina (vt lõik 4.2, lõik 4.4 ja lõik 4.5).

Mao pH-taset mõjutavate ravimite toime neratiniibile

Lansoprasooli või ranitidiini (1 x 300 mg) samaaegne manustamine neratiniibi ühekordse annusega 240 mg tervetele vabatahtlikele vähendas neratiniibi kontsentratsiooni vastavalt ligikaudu 70% või 50%. Ranitidiini (2 x 150 mg) manustamisel eraldi, 2 tundi pärast neratiniibi manustamist, vähenes ranitiniidiga tekkiv koostoime neratiniibi AUC-le ligikaudu 25% (vt lõik 4.2, lõik 4.4 ja lõik 4.5).

Muude ravimite toime neratiniibile

Neratiniibi manustamisel samaaegselt kapetsitabiini, paklitakseeli, trastuzumabi, vinorelbiini või kõhulahtisusevastaste ravimitega (loperamiid) kliiniliselt olulisi ravimite koostoimeid ei täheldatud (vt lõik 4.5).

Neratiniibi toime CYP substraatidele

Neratiniib ja selle metaboliit M6 ei olnud CYP1A2, 2A6, 2B6, 2C8, 2C9, 2D6 või 3A4 tugevatoimelised otsesed inhibiitorid. CYP3A4 ja CYP2B6 ajast sõltuvat inhibeerimist neratiniibi ja M6 poolt ei saanud välistada.

Neratiniib ei indutseerinud CYP1A2, 2B6, 2C9 ega 3A4.

Neratiniibi toime transporteritele

Inimese BSEP väljavoolu transporterite aktiivsust *in vitro* kliiniliselt olulisel määral ei inhibeeritud, teatatud IC₅₀ väärtus oli > 10 µM. Neratiniib inhibeeris väärtusega 10 µM BCRP väljavoolu transporterit, mis võib olla soole tasandil kliiniliselt oluline (vt lõik 4.5).

In vitro uuringutes oli neratiniib P-glükoproteiini (P-gp) väljavoolu transporterite inhibiitor, mida kinnitas ka kliiniline uuring. Neratiniibi korduvad suukaudsed annused 240 mg suurendasid digoksiini kontsentratsioone (C_{max} 54% ja AUC 32%), mõjutamata selle renaalset kliirensit (vt lõik 4.4 ja lõik 4.5).

Neratiniibil ei olnud inhibeerivat toimet haarde transporteritele OATP1B1*1a, OATP1B3, OAT1, OAT3 ja OCT2, teatatud IC₅₀ väärtused olid > 10 µM. Neratiniib inhibeeris IC₅₀ väärtusega 2,9 µM haarde transporterit OCT1.

Eirühmad

Neerukahjustus

Farmakokineetilisi uuringuid neerukahjustusega või dialüüsi saavatel patsientidel ei ole läbi viidud. Populatsiooni farmakokineetilisest modelleerimisest nähtus, et patsientidevahelist varieeruvust ei saanud selgitada kreatiniini kliirensiga, mistõttu ei ole esitatud soovitusi annuse kohandamiseks kerge kuni mõõduka neerukahjustusega patsientidel (vt lõik 4.2 ja lõik 4.4).

Maksakahjustus

Neratiniib metaboliseerub suurel määral maksas. Olemasoleva raske maksakahjustusega (Child-Pugh' klass C) ja vähita patsientidel oli neratiniibi kliirens 36% väiksem ja neratiniibi ekspositsioon ligikaudu 3 korda suurem kui tervetel vabatahtlikel (vt lõik 4.2 ja lõik 4.3).

5.3 Prekliinilised ohutusandmed

Järgmised kõrvaltoimed ei ilmnenud kliinilistes uuringutes, kuid tekkisid loomkatsetes raviannustele sarnaste annuste manustamisel loomadele ning need võivad olla kliinilisel kasutamisel olulised:

Kartsinogenees, mutagenees

Genotoksilisuse uuringute standardkomplektiga ei tuvastatud Nerlynxi klastogeensust ega mutageensust.

Neratiniibi metaboliite M3, M6, M7 ega M11 *in vitro* genotoksilisuse uuringute standardkomplektiga ei tuvastatud.

6-kuuline kantserogeensuse uuring Tg.rasH2 transgeensetel hiirtel ja 2 aasta andmed rottide uuringust ei tõendanud kantserogeensust.

Reproduktiivtoksilisus

Küülikutel ei täheldatud toimet paaritumisele ega viljastumisvõimele, kuid annuste juures, mida võidakse lugeda kliiniliselt oluliseks, täheldati embrüo-loote surma juhtumeid ja loote morfoloogia anomaaliaid (nt ümar peakuju, ajuvatsakeste laienemine, eesmise lõgeme väärareng ja suurenenud eesmine ja/või tagumine lõge).

6. FARMATSEUTILISED ANDMED

6.1 Abiainete loetelu

Tableti sisu

Mannitool (E421)

Mikrokristalliline tselluloos

Krosповидоон

Povidoon

Kolloidne veevaba ränidioksiid

Magneesiumstearaat

Tableti kate

Polüvinüülalkohol

Titaandioksiid (E171)

Makrogool

Talk

Punane raudoksiid (E172)

6.2 Sobimatus

Ei kohaldata.

6.3 Kõlblikkusaeg

3 aastat.

6.4 Säilitamise eritingimused

Hoida pudel tihedalt suletuna niiskuse eest kaitstult.

See ravimpreparaat ei vaja säilitamisel temperatuuri eritingimusi.

6.5 Pakendi iseloomustus ja sisu

Valge, 60-milliliitrine suure tihedusega polüetüleenist (HDPE) valmistatud ümar pudel lastekindla polüpropüleenkorgiga ja sisemise isoleeriva kaitsekilega.

Igasse pudelisse on tablettide juurde lisatud HDPE-st valmistatud kuivatusainemahuti 1 g silikageeliga.

Pudelis on 180 tabletti.

6.6 Erihoiatused ravimpreparaadi hävitamiseks

Kasutamata ravimpreparaat või jäätmematerjal tuleb hävitada vastavalt kohalikele nõuetele.

7. MÜÜGILOA HOIDJA

Pierre Fabre Médicament
45 place Abel Gance
92100 Boulogne-Billancourt
Prantsusmaa

8. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

EU/1/18/1311/001

9. ESMASE MÜÜGILOA VÄLJASTAMISE / MÜÜGILOA UUENDAMISE KUUPÄEV

Müügiloa esmase väljastamise kuupäev: 31. august 2018

10. TEKSTI LÄBIVAATAMISE KUUPÄEV

Täpne teave selle ravimpreparaadi kohta on Euroopa Raviameti kodulehel:

<http://www.ema.europa.eu>.

II LISA

- A. RAVIMIPARTII KASUTAMISEKS VABASTAMISE EEST VASTUTAV TOOTJA**
- B. HANKE- JA KASUTUSTINGIMUSED VÕI PIIRANGUD**
- C. MÜÜGILOA MUUD TINGIMUSED JA NÕUDED**
- D. RAVIMPREPARAADI OHUTU JA EFEKTIIVSE KASUTAMISE TINGIMUSED JA PIIRANGUD**

A. RAVIMIPARTII KASUTAMISEKS VABASTAMISE EEST VASTUTAV TOOTJA

Ravimipartii kasutamiseks vabastamise eest vastutava tootja nimi ja aadress

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

B. HANKE- JA KASUTUSTINGIMUSED VÕI PIIRANGUD

Piiratud tingimustel väljastatav retseptiravim (vt I lisa: Ravimi omaduste kokkuvõte, lõik 4.2).

C. MÜÜGILOA MUUD TINGIMUSED JA NÕUDED

• Perioodilised ohutusaruanded

Nõuded asjaomase ravimi perioodiliste ohutusaruannete esitamiseks on sätestatud direktiivi 2001/83/EÜ artikli 107c punkti 7 kohaselt liidu kontrollpäevade loetelus (EURD loetelu) ja iga hilisem uuendus avaldatakse Euroopa ravimite veebiportaalis.

Müügiloa hoidja peab esitama asjaomase ravimi esimese perioodilise ohutusaruande 6 kuu jooksul pärast müügiloa saamist.

D. RAVIMPREPARAADI OHUTU JA EFEKTIIVSE KASUTAMISE TINGIMUSED JA PIIRANGUD

• Riskijuhtimiskava

Müügiloa hoidja peab nõutavad ravimiohutuse toimingud ja sekkumismeetmed läbi viima vastavalt müügiloa taotluse moodulis 1.8.2 esitatud kokkulepitud riskijuhtimiskavale ja mis tahes järgmistele ajakohastatud riskijuhtimiskavadele.

Ajakohastatud riskijuhtimiskava tuleb esitada:

- Euroopa Ravimiameti nõudel;
 - kui muudetakse riskijuhtimissüsteemi, eriti kui saadakse uut teavet, mis võib oluliselt mõjutada riski/kasu suhet, või kui saavutatakse oluline (ravimiohutuse või riski minimeerimise) eesmärk.
- ### **• Riski minimeerimise lisameetmed**

Enne ravimi Nerlynx igas liikmesriigis turule toomist peab müügiloa hoidja kooskõlastama riikliku pädeva asutusega teavitusprogrammi sisu ja vormi, sealhulgas teabeedastusvahendid, jaotamise korra ja programmi kõik muud aspektid.

Müügiloa hoidja kannab hoolt selle eest, et igas liikmesriigis, kus Nerlynxi turustatakse, tagatakse kõikidele Nerlynxi eeldatavalt välja kirjutavatele / väljastavatele tervishoiutöötajatele, samuti Nerlynxi eeldatavalt kasutavatele patsientidele/hooldajatele järgmine teavituspakett / juurdepääs järgmisele teavituspaketile:

- arsti õppematerjal;
- patsiendi infopakett.

Arsti õppematerjal peab sisaldama järgmist:

- ravimi omaduste kokkuvõte;
- juhend tervishoiutöötajatele;
- patsiendi teabematerjal.
 - **Juhend tervishoiutöötajatele** peab sisaldama järgmisi põhielemente:
- ravimi nimetus, toimeaine ja heakskiidetud näidustus;
- asjakohane teave seedetrakti toksilisuse (kõhulahtisus) kohta ohutusprobleemina (nt vastavalt vajadusele kõrvaltoime tõsidus, raskusaste, esinemissagedus, aeg sümptomite tekkeni, kestus, pöördumus);
- teave populatsiooni kohta, kellel on suurem oht ohutusprobleemi tekkeks;
- patsientidele konsultatsiooni ajal edastatavad põhisõnumid selle kohta, kuidas ennetada ja leevendada seedetrakti toksilisust sobiva jälgimise ja ravi abil:
 - profülaktiline ravi kõhulahtisusevastaste ravimitega;
 - muudatused toitumises;
 - annuse muutmine (koos suunistega annuse kohandamiseks) / ravi lõpetamine;
- meeldetuletus, et patsientidele/hooldajatele tuleb konsultatsiooni lõpus anda teabematerjal;
- teave kõrvaltoimetest teavitamise olulisuse kohta.

➤ **Patsiendi teabematerjal**

Patsiendi infopakett peab sisaldama järgmist:

- pakendi infoleht;
- patsiendi/hooldaja ravijuhend;
- ravipäevik.

Patsiendi/hooldaja juhend peab sisaldama alljärgnevat põhielemente (tavainimesele arusaadavas keeles):

- ravimi nimetus, toimeaine ja heakskiidetud näidustus;
- asjakohane teave seedetrakti toksilisuse kohta (kõhulahtisus) (nt konkreetsed nähud ja sümptomid (kõrvaltoime tõsidus, raskusaste, esinemissagedus, aeg sümptomite tekkeni, kestus, riskid ja tagajärjed));
- põhisõnumid selle kohta, kuidas ennetada ja leevendada seedetrakti toksilisust sobiva jälgimise (viidates ravipäevikule) ja raviga:
 - profülaktiline ravi kõhulahtisusevastase ravimiga;
 - muudatused toitumises;
 - millal teavitada tervishoiutöötajat ja selle olulisus edasise ravi kohandamiseks;
- teave pakendi infolehe lugemise olulisuse kohta;
- teave kõrvaltoimetest teavitamise olulisuse kohta.

III LISA
PAKENDI MÄRGISTUS JA INFOLEHT

A. PAKENDI MÄRGISTUS

VÄLISPAKENDIL JA SISEPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED

PAPPKARP JA PUDEL

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Nerlynx 40 mg õhukese polümeerikattega tabletid
neratiniib

2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS

Iga õhukese polümeerikattega tablett sisaldab neratiniibmaleaati, mis vastab 40 mg-le neratiniibile.

3. ABIAINED

4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS

180 tabletti

5. MANUSTAMISVIIS JA -TEE(D)

Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.
Suukaudne.

**6. ERIHOIATUS, ET RAVIMIT TULEB HOIDA LASTE EEST VARJATUD JA
KÄTTESAAMATUS KOHAS**

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)

Ärge neelake alla kuivatusainet.

8. KÕLBLIKKUSAEG

EXP

9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED

Hoida pudel tihedalt suletuna niiskuse eest kaitstult.

**10. ERINÕUDED KASUTAMATA JÄÄNUD RAVIMPREPARAADI VÕI SELLEST
TEKKINUD JÄÄTMEMATERJALI HÄVITAMISEKS, VASTAVALT VAJADUSELE**

Kasutamata ravimpreparaat või jäätmematerjal tuleb hävitada vastavalt kohalikele nõuetele.

11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS

Pierre Fabre Médicament
45 place Abel Gance
92100 Boulogne-Billancourt
Prantsusmaa

12. MÜÜGILOA NUMBER

EU/1/18/1311/001

13. PARTII NUMBER

Lot

14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED

15. KASUTUSJUHEND

16. TEAVE BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)

Pappkarp:
nerlynx 40 mg

17. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – 2D-vöötkood

Pappkarp:
Lisatud on 2D-vöötkood, mis sisaldab ainulaadset identifikaatorit.

18. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – INIMLOETAVAD ANDMED

Pappkarp:
PC:
SN:
NN:

B. PAKENDI INFOLEHT

Pakendi infoleht: teave patsiendile

Nerlynx 40 mg õhukese polümeerikattega tabletid neratiniib

▼ Sellele ravimile kohaldatakse täiendavat järelevalvet, mis võimaldab kiiresti tuvastada uut ohutusteavet. Te saate sellele kaasa aidata, teatades ravimi kõigist võimalikest kõrvaltoimetest. Kõrvaltoimetest teatamise kohta vt lõik 4.

Enne ravimi võtmist lugege hoolikalt infolehte, sest siin on teile vajalikku teavet.

- Hoidke infoleht alles, et seda vajadusel uuesti lugeda.
- Kui teil on lisaküsimusi, pidage nõu oma arsti või apteekriga.
- Ravim on välja kirjutatud üksnes teile. Ärge andke seda kellelegi teisele. Ravim võib olla neile kahjulik, isegi kui haigusnähud on sarnased.
- Kui teil tekib ükskõik milline kõrvaltoime, pidage nõu oma arsti või apteekriga. Kõrvaltoime võib olla ka selline, mida selles infolehes ei ole nimetatud. Vt lõik 4.

Infolehe sisukord

1. Mis on Nerlynx ja milleks seda kasutatakse
2. Mida on vaja teada enne Nerlynxi võtmist
3. Kuidas Nerlynxi võtta
4. Võimalikud kõrvaltoimed
5. Kuidas Nerlynxi säilitada
6. Pakendi sisu ja muu teave

1. Mis on Nerlynx ja milleks seda kasutatakse

Mis on Nerlynx?

Nerlynx sisaldab toimeainena neratiniibi. Neratiniib kuulub vähirakkude tõkestamiseks ja rinnavähi raviks kasutatavate türosiinkinaasi inhibiitorite rühma.

Milleks Nerlynxi kasutatakse

Nerlynxi kasutatakse patsientidel, kellel on varajases staadiumis rinnavähk:

- mis on hormoonretseptor-positiivne (HR-positiivne) ja HER2-positiivne (HER2 = inimese epidermaalse kasvufaktori retseptor 2) ja
- mida on varem ravitud trastuzumabiga (teatav teine ravim).

HER2-retseptor on valk, mida leidub organismi rakkude pinnal. See aitab reguleerida tervete rakkude kasvu rinnas. HER2-positiivse rinnavähi korral on vähirakkude pinnal suures koguses HER2-retseptoreid. Seetõttu jagunevad ja kasvavad vähirakud kiiremini.

Hormoonretseptorid on samuti valgud, mis ekspresseeruvad teatavate spetsiifiliste kudede rakkudes. Östrogeenid ja progesteron seonduvad nende valkudega ja reguleerivad rakkude aktiivsust. HR-positiivse rinnavähi korral võivad östrogeenid ja/või progesteron rinnavähki ning kasvajakude jagunemist ja kasvu soodustada.

Enne Nerlynxi kasutamist peab vähi HR-positiivsus ja HER2-positiivsus olema analüüsidega kinnitatud. Samuti peab patsient olema saanud varem ravi trastuzumabiga.

Kuidas Nerlynx toimib

Nerlynx blokeerib HER2-retseptorid vähirakkude pinnal. See aitab peatada rakkude jagunemise ja kasvu.

2. Mida on vaja teada enne Nerlynxi võtmist

Nerlynxi ei tohi võtta:

- kui olete neratiniibi või selle ravimi mis tahes koostisosa(de) (loetletud lõigus 6) suhtes allergiline;
- kui teil on raske maksahäire;
- kui võtate rifampitsiini (tuberkuloosiravim);
- kui võtate karbamasepiini või fenütoiini (krambihogude ravimid);
- kui võtate naistepuna (taimne depressiooniravim).

Hoiatused ja ettevaatusabinõud

Enne Nerlynxi võtmist pidage nõu oma arsti või apteekriga.

Ravi alustamisel Nerlynxiga peate võtma kõhulahtisusevastast ravimit

Nerlynx võib ravi varajases etapis põhjustada kõhulahtisust. Seetõttu peate võtma kõhulahtisusevastast ravimit, et kõhulahtisus ei muutuks raskeks ning et teil ei tekiks Nerlynx-ravi ajal vedelikupuudust.

Maksaprobleemide analüüsid ja kontrollimine

Nerlynx võib põhjustada maksafunktsiooni muutusi, mida saab tuvastada vereanalüüsidega. Teie arst teeb teile vereanalüüsid enne ravi alustamist Nerlynxiga ja ravi ajal. Kui arst täheldab maksaanalüüsides olulisi kõrvalekaldeid, palub ta teil ravi lõpetada.

Lapsed ja noorukid

Mitte kasutada alla 18-aastastel lastel. Nerlynxi ohutust ja efektiivsust selles vanuserühmas ei ole uuritud.

Muud ravimid ja Nerlynx

Teatage oma arstile või apteekrile, kui te võtate või olete hiljuti võtnud või kavatsete võtta mis tahes muid ravimeid. See on nõutav seetõttu, et Nerlynx võib mõjutada teatud teiste ravimite toimet. Samuti võivad teatud teised ravimid mõjutada Nerlynxi toimet.

Kindlasti teatage oma arstile või apteekrile, kui te võtate ükskõik millist järgmistest ravimitest:

- rifampitsiin – tuberkuloosiravim;
- karbamasepiin, fenobarbitaal või fenütoiin – krambihogude ravimid;
- naistepuna – taimne depressiooniravim;
- ketokonasool, vorikonasool, itrakonasool või flukonasool – seennakkuste ravimid;
- erütromütsiin või klaritromütsiin – bakteriaalsete nakkuste ravimid;
- proteaasi inhibiitorid – viirusvastased ravimid;
- nefasodoon – depressiooniravim;
- diltiaseem või verapamiil – kõrge vererõhu ja rindkerevalu ravimid;
- dabigatran või digoksiin – südameprobleemide ravim;
- rosuvastatiin – kõrge kolesteroolitaseme ravim;
- irinotekaan – kolorektaalvähi ravim;
- sulfasalasiin – põletikuvastane sooleravim;
- maoprobleemide ravimid, nagu:
 - lansoprasool, omeprasool ja muud prootonpumba inhibiitorid ei ole soovitatavad;
 - ranitidiin, tsimetidiin ja muud H₂-retseptori antagonistid – neratiniibi tuleb võtta 10 tundi pärast H₂-retseptori antagonisti annust ja vähemalt 2 tundi enne H₂-retseptori antagonisti järgmist annust;
 - mao happesust vähendavad ravimid ehk antatsiidid – nende ravimite ja Nerlynxi annuste vahele peab jääma vähemalt 3 tundi.

Kui eespool toodu käib teie kohta või kui te pole selles kindel, rääkige enne Nerlynxi võtmist oma arsti või apteekriga.

Nerlynx koos toidu ja joogiga

Nerlynxi võtmise ajal ei tohi tarvitada greipi või granaatõuna, sealhulgas nende viljaliha, greibimahla ega toidulisandeid, mis võivad neid sisaldada, kuna neil puuviljadel võib olla koostoime Nerlynxiga ja see võib mõjutada ravimi toimet.

Rasedus

Kui olete rase, hindab arst enne ravimi määramist võimalikku kasu teile ja ohtu lootele. Kui jääte selle ravimi võtmise ajal rasedaks, hindab arst ravi jätkamise võimalikku kasu teile ja ohtu lootele.

Raseduse vältimine

Rasestumisvõimelised naised peavad kasutama tõhusat rasestumisvastast vahendit, sealhulgas barjäärimeetodit:

- Nerlynxi võtmise ajal ja
- ühe kuu jooksul pärast ravi lõpetamist.

Mehed peavad kasutama tõhusat barjäärimeetodit, näiteks kondoomi:

- Nerlynxi võtmise ajal ja
- kolme kuu jooksul pärast ravi lõpetamist.

Imetamine

Kui toidate last rinnaga või plaanite seda teha, rääkige enne Nerlynxi võtmist arstiga, kuna see ravim võib väikestes kogustes sattuda rinnapiima. Teie arst arutab teiega kasulikkust ja riske seoses Nerlynxi võtmisega imetamise ajal.

Autojuhtimine ja masinatega töötamine

Nerlynx võib kergelt või mõõdukalt mõjutada autojuhtimise ja masinate käsitlemise võimet. Nerlynxi kõrvaltoimed (näiteks vedelikupuudus ja pearinglus kõhulahtisuse tõttu, väsimus ja minestamine) võivad mõjutada tähelepanu, motoorseid või tunnetuslikke oskusi nõudvate ülesannete sooritusvõimet.

3. Kuidas Nerlynxi võtta

Võtke seda ravimit alati täpselt nii, nagu arst on teile selgitanud. Kui te ei ole milleski kindel, pidage nõu oma arsti või apteekriga.

Kui palju Nerlynxi võtta

Nerlynxi soovitatav annus on 6 tabletti üks kord ööpäevas (kokku 240 mg).

- Võtke tabletid koos toiduga. Ärge purustage ega lahustage tablette. Ärge neelake alla kuivatusainet.
- Võtke kõik tabletid veega iga päev umbes samal ajal, eelistatavalt hommikuti.

Ravikuur kestab ühe aasta.

Ravi alustamisel Nerlynxiga peate võtma kõhulahtisusevastast ravimit

Nerlynx võib ravi varajases etapis põhjustada kõhulahtisust, kui patsient ei kasuta kõhulahtisuse ennetamiseks või leevendamiseks kõhulahtisusevastast ravimit. Tavaliselt tekib kõhulahtisus ravi alguses ning see võib olla raske, põhjustades vedelikupuudust.

- Alustage kõhulahtisusevastase ravimi võtmist esimese Nerlynxi annusega.
- Teie arst räägib teile, kuidas kõhulahtisusevastast ravimit võtta.
- Kõhulahtisusevastast ravimit tuleb võtta Nerlynx-ravi paaril esimesel kuul. Teie arst ütleb teile, kas peate pärast paari esimest ravikuud kõhulahtisusevastast ravimit edasi võtma.
- Samuti ütleb arst teile, kas peate Nerlynxi annust kõhulahtisuse tõttu muutma.

Kui te võtate Nerlynxi rohkem kui ette nähtud, võtke otsekohe ühendust arsti või haiglaga. Võtke ravimipakend endaga kaasa.

Kõrvalnähud, mis võivad kaasneda Nerlynxi ettenähtust suuremas annuses võtmisega, on muu hulgas kõhulahtisus, iiveldus, oksendamine ja vedelikupuudus.

Kui te unustate Nerlynxi võtta

- Kui unustate annuse võtmata, oodake enne järgmise annuse võtmist järgmise päevani.
- Ärge võtke kahekordset annust, kui annus jäi eelmisel korral võtmata.

Kui te lõpetate Nerlynxi võtmise

- Ärge lõpetage Nerlynxi võtmist arstiga nõu pidamata.

Kui teil on lisaküsimusi selle ravimi kasutamise kohta, pidage nõu oma arsti või apteekriga.

4. Võimalikud kõrvaltoimed

Nagu kõik ravimid, võib ka see ravim põhjustada kõrvaltoimeid, kuigi kõigil neid ei teki. Selle ravimiga võivad kaasneda järgmised kõrvaltoimed.

Kõhulahtisus

Nerlynx võib ravi varajases etapis põhjustada kõhulahtisust, kui patsient ei kasuta kõhulahtisuse ennetamiseks või leevendamiseks kõhulahtisusevastast ravimit. Kõhulahtisus võib olla raske ja sellega võib kaasneda vedelikupuudus. Lisateave kõhulahtisusevastase ravimi kohta, mida peate võtma koos Nerlynxiga, on esitatud lõigus 3.

Pidage nõu oma arstiga, kui:

- teil on kõhulahtisus, mis ei taandu – arst võib anda nõuandeid, kuidas kõhulahtisust ravida;
- teil on kõhulahtisuse tõttu pearinglus või nõrkus – teise võimalusena võite pöörduda kohe haiglasse.

Maksaprobleemid

Nerlynx võib põhjustada maksafunktsiooni muutusi, mida saab tuvastada vereanalüüsidega. Teil võib, kuid ei pruugi, esineda maksaprobleemide nähte ja sümptomeid (nt naha ja/või silmavalgete kollasus, tume uriin või hele väljaheide). Teie arst teeb teile vereanalüüsid enne ravi alustamist Nerlynxiga ja ravi ajal. Kui arst täheldab maksaanalüüsides olulisi kõrvalekaldeid, palub ta teil ravi lõpetada.

Muud kõrvaltoimed

Teatage arstile või apteekrile, kui te märkate mõnda järgmistest kõrvaltoimetest.

Väga sage (võib esineda rohkem kui 1 inimesel 10st):

- kõhulahtisus,
- kõhuvalu, iiveldus või oksendamine, isutus,
- suukuivus või -põletik, sealhulgas villid või suuhaavandid,
- lööve,
- lihasespasmid või -krambid,
- tugev väsimus.

Sage (võib esineda kuni 1 inimesel 10st):

- kipitustunne urineerimisel ning sage ja tugev urineerimistung (need võivad olla kuseteede nakkuse sümptomid),
- vedelikupuudus,
- ninaverejooks,
- kerged seedehäired,
- suukuivus,
- muutused maksafunktsiooni vereanalüüsides tulemustes,

- küünekahjustused, sealhulgas küunte lõhenemine või värvuse muutus,
- nahakuivus, sealhulgas nahalõhed,
- muutused neerufunktsiooni analüüsi tulemustes,
- kaalukaotus.

Aeg-ajalt (võib esineda kuni 1 inimesel 100-st):

- neerupuudulikkus,
- muutused maksafunktsiooni vereanalüüsides tulemustes (st vere bilirubiinisalduse suurenemine).

Teatage arstile või apteekrile, kui te märkate mõnda eespool nimetatud kõrvaltoimetest.

Kõrvaltoimetest teatamine

Kui teil tekib ükskõik milline kõrvaltoime, pidage nõu oma arsti või apteekriga. Kõrvaltoime võib olla ka selline, mida selles infolehes ei ole nimetatud. Kõrvaltoimetest võite ka ise teatada [riikliku teavitussüsteemi](#) (vt [V lisa](#)) kaudu. Teatades aitate saada rohkem infot ravimi ohutusest.

5. Kuidas Nerlynxi säilitada

Hoidke seda ravimit laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

Ärge kasutage seda ravimit pärast kõlblikkusaega, mis on märgitud pudelil ja karbil pärast „EXP“. Kõlblikkusaeg viitab selle kuu viimasele päevale.

Hoida pudel tihedalt suletuna niiskuse eest kaitstult.

See ravimpreparaat ei vaja säilitamisel temperatuuri eritingimusi.

Ärge kasutage Nerlynxi, kui pakend tundub kahjustatud või on avamise jälgedega (nt kui sisemine kaitsekile on katki).

Ärge visake ravimeid kanalisatsiooni ega olmejäätmete hulka. Küsige oma apteekrilt, kuidas visata ära ravimeid, mida te enam ei kasuta. Need meetmed aitavad kaitsta keskkonda.

6. Pakendi sisu ja muu teave

Mida Nerlynx sisaldab

- Toimeaine on neratiniib. Iga õhukese polümeerikattega tablett sisaldab neratiniibmaleaati, mis vastab 40 mg-le neratiniibile.
- Teised koostisosad on:
 - tableti sisu: mannitool (E421), mikrokristalliline tselluloos, krospovidoon, povidoon, kolloidne veevaba ränidioksiid, magneesiumstearaat;
 - tableti kate: polüvinüülalkohol, titaandioksiid (E171), makrogool, talk, punane raudoksiid (E172).

Kuidas Nerlynx välja näeb ja pakendi sisu

Õhukese polümeerikattega tabletid on punast värvi ja ovaalse kujuga, tableti ühel küljel on pime trükkis „W104“ ja teine külg on tühi.

Nerlynxi õhukese polümeerikattega tabletid on pakendatud valgesse suure tihedusega polüetüleenist (HDPE) valmistatud ümarasse pudelisse, millel on lapsekindel polüpropüleenkork ja sisemine isoleeriv kaitsekile, mis võimaldab tuvastada eelnevat avamist. Igas pudelis on 180 õhukese polümeerikattega tabletti.

Igasse pudelisse on tablettide juurde lisatud HDPE-st valmistatud kuivatusainemahuti 1 g silikageeliga. Ärge neelake alla kuivatusainet.

Müügiloo hoidja

Pierre Fabre Médicament
45 place Abel Gance
92100 Boulogne-Billancourt
Prantsusmaa

Tootja

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

Infoleht on viimati uuendatud {KK/AAAA}.

Muud teabeallikad

Täpne teave selle ravimi kohta on Euroopa Ravimiameti kodulehel: <http://www.ema.europa.eu>.
