

**LISA I**  
**RAVIMI OMADUSTE KOKKUVÕTE**

▼ Käesoleva ravimi suhtes kohaldatakse täiendavat järelevalvet, mis võimaldab kiiresti tuvastada uut ohutusteavet. Tervishoiutöötajatel palutakse teavitada kõigist võimalikest kõrvaltoimetest. Kõrvaltoimetest teavitamise 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.

Nerlynx-ravi 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 <sup>†</sup>	Meetmed
3. raskusaste	Nerlynx-ravi tuleb katkestada, kuni toksilisus taandub $\leq$ 1. raskusastmele või raviersele tasemele 3 nädala jooksul alates ravi katkestamisest. Seejärel tuleb Nerlynx-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.

<sup>†</sup> 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"> <li>1. raskusastme kõhulahtisus [ravierse tasemega võrreldes ööpäevas &lt; 4 istet rohkem]</li> <li>2. raskusastme kõhulahtisus [ravierse tasemega võrreldes ööpäevas 4...6 istet rohkem], mis püsib &lt; 5 päeva</li> <li>3. raskusastme kõhulahtisus [ravierse tasemega võrreldes ööpäevas <math>\geq</math> 7 istet rohkem; roojapidamatus; haiglaravi vajadus; igapäevase enesehooldusvõime vähenemine], mis püsib <math>\leq</math> 2 päeva</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Kõhulahtisusevastase ravi kohandamine</li> <li>Toitumise muutmine</li> <li>Dehüdratsiooni vältimiseks peab tarbitav vedelikukogus olema ligikaudu 2 l.</li> <li>Kui kõrvaltoime on taandunud <math>\leq</math> 1. raskusastmele või raviersele tasemele, tuleb kaaluda kõhulahtisusevastase profülaktika taasalustamist – kui see on asjakohane, siis igal järgneval Nerlynxi manustamisel (vt lõik 4.4).</li> </ul>

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

\* CTCAE v4.0.

<sup>†</sup> Tüsistused võivad olla dehüdratsioon, palavik, hüpotensioon, neerupuudulikkus või 3. või 4. astme neutropeenia.

<sup>‡</sup> Vaatamata optimaalsele meditsiinilisele ravile.

#### *Vahelejäänud annus*

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

#### *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. Pärast CYP3A4/P-gp inhibiitori kasutamise lõpetamist tuleb Nerlynx-ravi jätkata eelneva, 240 mg annusega (vt lõigud 4.4 ja 4.5).

#### *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. Child-Pugh' C klassi maksakahjustusega patsientidel ei ole soovitatav ravimit kasutada (vt lõik 5.2).

#### *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"> <li>ALAT-aktiivsuse suurenemine, 1. raskusaste (&gt; 5...20 x ULN) VÕI</li> <li>bilirubiinisalduse suurenemine, 3. raskusaste (&gt; 3...10 x ULN)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Nerlynx-ravi tuleb katkestada kuni kõrvaltoime taandumiseni ≤ 1. raskusastmele.</li> <li>Hinnata tuleb alternatiivseid põhjuseid.</li> <li>Kui kõrvaltoime taandub ≤ 1. raskusastmele 3 nädala jooksul, tuleb Nerlynx-ravi jätkata järgmisel madalamal annusetasemel. Kui ALAT-aktiivsuse või bilirubiinisalduse 3. raskusastme suurenemine esineb vaatamata ühekordsele annuse vähendamisele uuesti, tuleb Nerlynx-ravi alaliselt lõpetada.</li> </ul>
<ul style="list-style-type: none"> <li>ALAT-aktiivsuse suurenemine, 4. raskusaste (&gt; 20 x ULN) VÕI</li> <li>bilirubiinisalduse suurenemine, 4. raskusaste (&gt; 10 x ULN)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Ravi Nerlynxiga tuleb alaliselt lõpetada.</li> <li>Hinnata tuleb alternatiivseid põhjuseid.</li> </ul>

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

\* CTCAE v4.0.

#### *Eakad*

Annuse kohandamine ei ole vajalik. Puuduvad andmed kasutamise kohta ≥ 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 abiainetes suhtes.

Koosmanustamine järgmistest ravimitega, mis on tugevad tsütokroom P450 CYP3A4/P-gp isovormi indutseerijad:

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

Koosmanustamine mõõdukate CYP3A4/P-gp inhibiitoritega:

- flukonasool (seenevastane aine);
- diltiaseem, verapamiil (kaltsiumikanali blokaatorid);
- erütromütsiin (antibiootikum).

Raske maksakahjustus (Child-Pugh' klass C).

### **4.4 Erihoiatused ja ettevaatusabinõud kasutamisel**

#### Kõhulahtisus

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

Enamasti tekib kõhulahtisus ravi alguses, Nerlynx-ravi 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 ( $\geq 65$ -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).

#### Maksakahjustus

Raske maksakahjustusega (Child-Pugh' klass C) patsientidel on neratiniibi ekspositsioon 2,8 korda suurem (vt lõik 5.2).

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 intravenooset vedelikuravi nõudev  $\geq 3$ . 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

Koosmanustamine prootonpumba inhibiitorite (PPI) ja H2-retseptori antagonistidega ei ole soovitatav. Antatsiidi võtmisel peab Nerlynxi ja antatsiidi annuse vahele jääma vähemalt 3 tundi.

#### Rasedus

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

#### Naha ja nahaaluskoe kahjustused

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

#### Samaaegne ravi CYP3A4 ja P-gp inhibiitoritega

Samaaegset ravi tugevate CYP3A4 ja P-gp inhibiitoritega tuleb neratiniibi ekspositsiooni suurenemise riski tõttu vältida (vt lõigud 4.2 ja 4.5).

Nerlynx-ravi ajal tuleb vältida greibimahla tarvitamist (vt lõik 4.5).

## 4.5 Koostoimed teiste ravimitega ja muud koostoimed

### Teiste ainete toime neratiniibile

#### *CYP3A4/P-gp inhibiitorid*

Neratiniibi ühekordne 240 mg suukaudne manustamine ketokonasooli (tugev CYP3A4/P-gp inhibiitor) tarvitamise ajal (annuses 400 mg kord ööpäevas 5 päeva jooksul) suurendas neratiniibi süsteemset ekspositsiooni. Võrreldes ainult neratiniibi manustamisega suurenes neratiniibi ja ketokonasooli koosmanustamisel neratiniibi  $C_{max}$  väärtus 3,2 korda ja AUC väärtus 4,8 korda.

Tugevate CYP3A4/P-gp inhibiitorite (nt atasanaviir, indinaviir, nefasodoon, nelfinaviir, ritonaviir, sakvinaaviir, ketokonasool, itrakonasool, klaritromütsiin, telitromütsiin ja vorikonasool) samaaegset kasutamist tuleb vältida. Neratiniibi plasmakontsentratsiooni võib suurendada ka greip või greibimahl ning nende kasutamist tuleb vältida.

#### *Prootonpumba inhibiitorid, H<sub>2</sub>-retseptori antagonistid ja antatsiidid*

Neratiniibi lahustuvus sõltub pH-st. Vältida tuleb samaaegset ravi mao pH-d suurendavate ainete, kuna see võib vähendada neratiniibi lahustuvust ja imenduvust. Neratiniibi ühekordne 240 mg annus koos lansoprasooliga vähendas AUC väärtust kuni 70% võrra. Koosmanustamine prootonpumba inhibiitorite (PPI) ja H<sub>2</sub>-retseptori antagonistidega ei ole soovitatav. Nerlynxi ja antatsiidi annuste vahele peab jääma vähemalt 3 tundi.

#### *CYP3A4/P-gp indutseerijad*

Pärast koosmanustamist rifampitsiini (tugev CYP3A4/P-gp indutseerija) korduvate 600 mg annustega vähenes oluliselt neratiniibi ekspositsioon –  $C_{max}$  ja AUC keskmised väärtused olid referentsväärtustest (väärtused ainult neratiniibi manustamisel) vastavalt 24% ja 13% väiksemad.

Neratiniibi samaaegset kasutamist tugevate CYP3A4/P-gp indutseerijatega (nt fenütoin, karbamasepiin, rifampitsiin, fenobarbitaal või liht-naistepuna (*Hypericum perforatum*) sisaldavad taimsed preparaadid) tuleb vältida.

### 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).

#### *Rinnavähi resistentsusvalgu inhibiitorid*

*In vitro* uuringute tulemuste kohaselt võib neratiniib mõõdukalt inhibeerida rinnavähi resistentsusvalku (BCRP). BCRP substraatidega ei ole kliinilisi uuringuid tehtud. BCRP inhibiitoritega (nt rosuvastatiin ja sulfasalasiin) ravitavaid patsiente tuleb hoolikalt jälgida.

#### *Transportvalgu P-gliükoproteiini substraadid*

*In vitro* uuringute tulemuste kohaselt on neratiniib P-gliükoproteiini (P-gp) substraatide inhibiitor. Tervetel uuritavatel suurendas digoksiin koosmanustamisel 240 mg neratiniibi korduvate suukaudsete annustega  $C_{max}$  väärtust 54% ja AUC väärtust 32%, võrreldes ainult digoksiini ekspositsiooniga. Digoksiini kliirensi väärtused olid pärast ainult digoksiini ning digoksiini ja neratiniibi manustamist samaväärsed. Neratiniibi inhibiitor toime avaldus presüsteemse inhibiitor toime tulemusena peamiselt P-gp aktiivsusele seeditraksis. Neratiniibi presüsteemne koostoime digoksiiniga võib olla kliiniliselt oluline kitsa terapeutilise vahemikuga P-gp substraatide puhul (nt dabigatraan, digoksiin ja feksofenadiin). Patsiente, keda ravitakse samaaegselt toimeainetega, mille metabolismis osalevad P-gp substraadid seeditraksis, tuleb hoolikalt jälgida.

## 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
<b>Infektsioonid ja infestatsioonid</b>	Sage	Kuseteede nakkus
<b>Ainevahetus- ja toitumishäired</b>	Väga sage	Isutus
	Sage	Dehüdratsioon
<b>Respiratoorsed, rindkere ja mediastiinumi häired</b>	Sage	Ninaverejooks
<b>Seedetrakti häired</b>	Väga sage	Kõhulahtisus, oksendamine, iiveldus, kõhuvalu, ülakõhuvalu ja stomatiit <sup>1</sup>
	Sage	Pingetunne kõhus, suukuivus ja düspepsia
<b>Maksa ja sapiteede häired</b>	Sage	Alaniini aminotransferaasi aktiivsuse suurenemine, aspartaadi aminotransferaasi aktiivsuse suurenemine
	Aeg-ajalt	Vere bilirubiinisisalduse suurenemine
<b>Naha ja nahaaluskoe kahjustused</b>	Väga sage	Lööve <sup>2</sup>
	Sage	Küünekahjustused <sup>3</sup> , nahalõhed ja nahakuivus
<b>Lihaskoe ja sidekoe kahjustused</b>	Väga sage	Lihasespasmid
<b>Neerude ja kuseteede häired</b>	Sage	Vere kreatiniinisisalduse suurenemine
	Aeg-ajalt	Neerupuudulikkus
<b>Üldised häired ja manustamiskoha reaktsioonid</b>	Väga sage	Väsimus
<b>Uuringud</b>	Sage	Kehakaalu vähenemine

<sup>1</sup> Sealhulgas stomatiit, aftoosne stomatiit, suuhaavand, suu limaskestast villid ja limaskestapõletik.

<sup>2</sup> Sealhulgas lööve, erütematoosne lööve, generaliseerunud lööve, kihelev lööve ja pustuloosne lööve.

<sup>3</sup> 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 (mediaanaeg 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 loperamiidprofülaktilikata kasutanud patsientidest. Annust vähendati 24,7%-l Nerlynxiga ravitud patsientidest.

#### *Lööve*

Nerlynxi monoteeraapia 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 monoteeraapia 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), peamiseltalaniini 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 oksendamise (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 raviaegseid 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 raviaegsed kõrvaltoimed, mida esines asiaatidest patsientidel sagedamini kui europiididest patsientidel, olid lööve (vastavalt 29,4%-l ja 13,5%-l patsientidest), palmaarplantaarne erütrodüesesteesia sündroom (9,9% ja 1,0%) ja akneformne dermatiit (6,0 ja 1,0%).

### Võimalikest kõrvaltoimetest teavitamine

Ravimi võimalikest kõrvaltoimetest on oluline teavitada ka pärast ravimi müügiloa väljastamist. See võimaldab jätkuvalt hinnata ravimi kasu/riski suhet. Tervishoiutöötajatel palutakse teavitada kõigist võimalikest kõrvaltoimetest riikliku teavitamissüsteemi, mis on loetletud [V lisas](#), 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: kasvjavastased ained, teised kasvjavastased ained, proteiini kinaasi inhibiitorid; ATC-kood: L01XE45

#### Toimemehhanism

Neratiniib on ErbB-perekonna (erütroblastilise leukeemia viirusliku onkogeeni homoloogid) türosiinkinaaside pöördumatu inhibiitor, mis blokeerib mitogeensete kasvufaktorite signaaliülekanne, 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 kutsus 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 signaaliülekanne radasid ja inhibeerib

tugevalt kasvajakarakkude proliferatsiooni *in vitro*. Neratiniib inhibeeris EGFRi ja/või HER2-ekspresseerivate kasvajakarakkude liine IC50-ga < 100 nM rakkudes.

#### Kliiniline efektiivsus ja ohutus

Mitmekeskuselises randomiseeritud topeltpimedas platseebkontrolliga keskses III faasi registreerimisuuringus 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 52,3 aastat (59,9% olid ≥ 50-aastased, 12,3% ≥ 65-aastased); 81,0% olid europiidid, 2,6% mustanahalised, 13,6% asiaadid ja 2,9% muust rassist. Uuringu alguses oli 57,4%-l patsientidest hormoonretseptor-positiivne haigus (st ER-positiivne ja/või PR-positiivne), 23,6%-l patsientidest ei olnud haigus levinud lümfisõlmedesse, 46,8%-l oli haaratud üks kuni kolm lümfisõlme ja 29,6%-l oli haaratud neli või enam lümfisõlme. Ligikaudu 10%-l patsientidest olid I staadiumi kasvajakarad, ligikaudu 40%-l II staadiumi kasvajakarad ja ligikaudu 30%-l III staadiumi kasvajakarad. Mediaanaeg 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 34% (riskitiheduste suhe = 0,66, 95% usaldusvahemik; p-väärtus kahepoolses testis = 0,008).

**Tabel 6. Esmane efektiivsusanalüüs – ravikavatsusega ja hormoonretseptor-positiivsed populatsioonid, kellel oli trastuzumabravi lõpetamisest möödunud vähem kui üks aasta**

Muutuja	Hinnanguline 2-aastane tüsistustevaba elumus <sup>1</sup> (%)		Riskitiheduste suhe (95% usaldusvahemik) <sup>2</sup>	p-väärtus <sup>3</sup>
	Nerlynx (N = 1420)	Platseebo (N = 1420)		
	<b>Ravikavatsusega populatsioon</b>			
Invasiivse haiguse vaba elumus	94,2	91,9	0,66 (0,49, 0,90)	0,008
Haigusvaba elumus, sealhulgas mitteinvasiivse duktaalse kartsinoomi vaba elumus	94,2	91,3	0,61 (0,45, 0,83)	0,001
Kaugmetastaasivaba elumus	95,3	94,0	0,74 (0,52, 1,05)	0,094
Aeg kaugmetastaasini	95,5	94,2	0,73 (0,51, 1,04)	0,087
KNS-retsidiiv	0,92	1,16	–	0,548
	<b>Hormoonretseptor-positiivsed patsiendid, kellel oli trastuzumabravi lõpetamisest möödunud vähem kui üks aasta</b>			

Muutuja	Hinnanguline 2-aastane tüsistustevaba elumus <sup>1</sup> (%)		Riskitiheduste suhe (95% usaldusvahemik) <sup>2</sup>	p-väärtus <sup>3</sup>
	Nerlynx (N = 670)	Platseebo (N = 664)	Riskitiheduste suhe (95% usaldusvahemik) <sup>2</sup>	p-väärtus <sup>3</sup>
Invasiivse haiguse vaba elumus	95,3	90,8	0,49 (0,30, 0,78)	0,002
Haigusvaba elumus, sealhulgas mitteinvasiivse duktaalse kartsinoomi vaba elumus	95,3	90,0	0,45 (0,28, 0,71)	< 0,001
Kaugmetastaasivaba elumus	96,1	92,9	0,53 (0,31, 0,88)	0,015
Aeg kaugmetastaasini	96,3	93,3	0,53 (0,30, 0,89)	0,017
KNS-retsidiiv	0,34	1,01	–	0,187

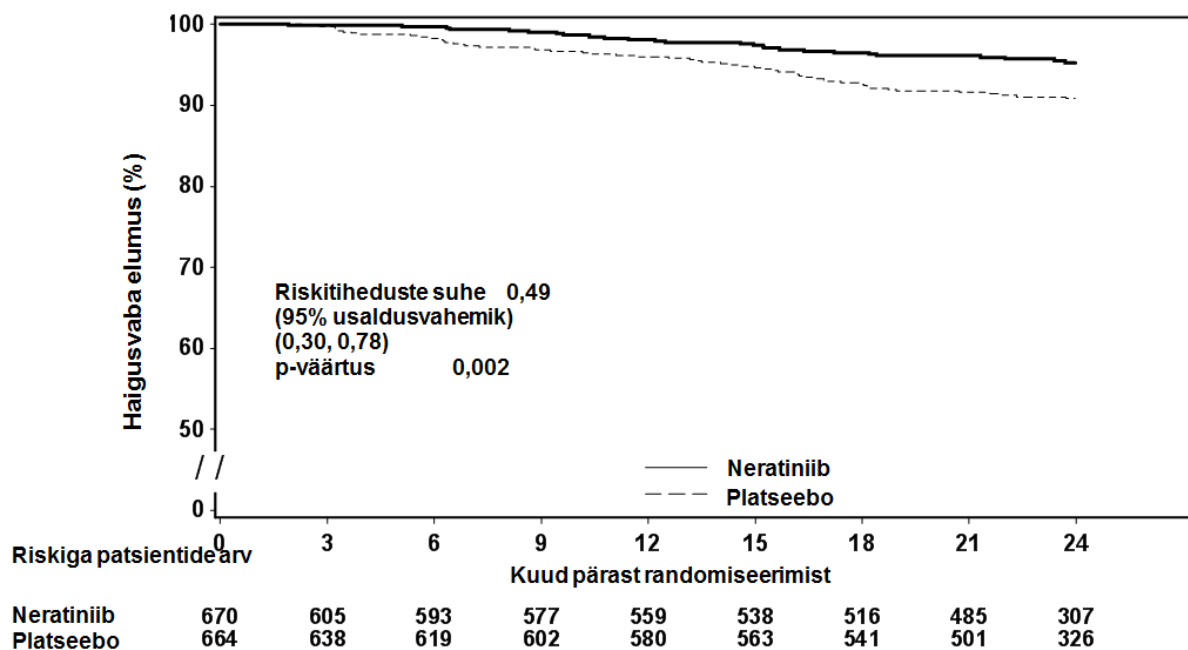
KNS = kesknärvisüsteem.

<sup>1</sup> Tüsistustevaba elumuse määrad kõikide tulemusnäitajate korral, v.a KNS-retsidiiv, mille kohta esitatakse kumulatiivne esinemissagedus.

<sup>2</sup> Stratifitseerimata Coxi proportsionaalsete ohtude mudel.

<sup>3</sup> Stratifitseerimata kahepoolne logaritmiline astaktest kõikide tulemusnäitajate korral, v.a KNS-retsidiiv, mille puhul kasutati Gray meetodit.

**Joonis 1. Haigusvaba elumuse Kaplani-Meieri kõver – hormoonretseptor-positiivsed patsiendid, kellel oli trastuzumabravi lõpetamisest möödunud vähem kui üks aasta**



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

Hormoonretseptor-negatiivsetel patsientidel oli olenemata trastuzumabravi lõpetamisest möödunud ajast riskitiheduste suhe 2. aastal hinnatud tulemusnäitaja iDFS korral 0,93 95% usaldusvahemikuga (0,60, 1,43). Selles populatsioonis ei ole efektiivsus tõendatud.

Hormoonretseptor-positiivsete patsientide puhul on Nerlynx-ravi suhtelist kasulikkust eelmäaratletud patsiendialarühmades kirjeldatud joonisel 2.

## Joonis 2. Hormoonretseptor-positiivsed patsiendid, haigusvaba elumus patsientide alarühmade kaupa

Alarühm	Patsientide arv	Riskitiheduste suhe	Tüsituste arv	
			(neratiniib vs. platseebo)	Riskitiheduste suhe (95%)
Kõik patsiendid	1334		26 vs. 55	0,49 (0,30, 0,78)
<b>Lümfisõlmede haaratuse staatus</b>				
Lümfisõlmed ei ole haaratud	255		1 vs. 4	0,27 (0,01, 1,85)
1...3 haaratud lümfisõlme	673		16 vs. 23	0,69 (0,36, 1,30)
≥ 4 haaratud lümfisõlme	406		9 vs. 28	0,35 (0,16, 0,71)
<b>Eelnev trastusumaabravi</b>				
Samaaegne ravi	826		19 vs. 35	0,59 (0,33, 1,01)
Järjestikune ravi	508		7 vs. 20	0,34 (0,13, 0,78)

0,0      0,5      1,0      1,5      2,0  
Neratiniib parem      Platseebo parem

### 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 23% võrra suuremad. Ühekordne 240 mg neratiniibi suukaudne manustamine koos rasvarikka toiduga suurendas nii  $C_{max}$  kui ka AUC väärtusi ligikaudu 100%.

### Jaotumine

Neratiniibi seondumine inimese plasmavalkudega, sealhulgas kovalentne seondumine inimese seerumi albumiiniga (human serum albumin, HSA), oli enam kui 98% ega sõltunud kontsentratsioonist. Neratiniib seondus peamiselt HSA-ga ja inimese alfa-1 happe glükoproteiiniga (AAG). In vitro

uuringutes tõendati, et neratiniib on P-glükoproteiini (P-gp) substraat. In vitro uuringute kohaselt ei ole neratiniib tugev inimese sapisoolade väljavoolupumba (väljavoolu transporter, BSEP) inhibiitor – IC50 (50% inhibeeriv kontsentratsioon) väärtus oli > 10 µM. IC50 väärtuse 10 µM juures näis neratiniib inhibeerivat väljavoolu transporterit BCRP (rinnavähi resistentsusvalk). Neratiniibil ei olnud inhibeerivat toimet tagasihaarde transporterite OATP1B1\*1a, OATP1B3, OAT1, OAT3 ega OCT2 suhtes – IC50 väärtused olid > 10 µM. Neratiniib inhibeeris tagasihaarde transporterit OCT1 – IC50 väärtus oli 2,9 µM.

#### Biotransformatsioon

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

Esialgselt 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 metaboliitide (M3, M6, M7 ja M11) süsteemne ekspositsioon on tervetel subjektidel ligikaudu 10...33% väiksem kui neratiniibil. Neratiniibi metaboliitidel M3, M6, M7 ja M11 oli neratiniibi suhtes sarnane potentsus vastavalt *in vitro* ensüümsetele (seondumis)testidele või rakupõhiste testidele ErbB1, ErbB2 (HER2) ja ErbB4 ekspresseerivate rakkude suhtes.

#### Eritumine

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

#### Neratiniib eritub peamiselt väljaheitega

Pärast radioaktiivselt märgistatud 200 mg neratiniibi suukaudse lahuse ühekordset manustamist tuvastati väljaheites ja uriinis vastavalt 97,1% ja 1,1% manustatud annusest. Eritumine oli kiire ja täielik, kusjuures suurem osa radioaktiivsusest (61%) eritus 96 tunni jooksul ja 98% 10 päeva jooksul. Ei ole teada, kas neratiniib eritub muutumatul kujul või metaboliitidena.

#### Farmakokineetilised/farmakodünaamilised toimed

##### *Neerukahjustus*

Farmakokineetilisi uuringuid neerukahjustusega või dialüüsi saavatel patsientidel ei ole läbi viidud. Populatsiooni farmakokineetilise modelleerimisest nähtus, et patsientidevahelist varieeruvust ei saanud selgitada kreatiniini kliirensiga, mistõttu ei ole esitatud soovitusi annuse kohandamiseks kerge kuni mõõduka neerukahjustusega patsientidel.

##### *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.

### **5.3 Prekliinilised ohutusandmed**

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

#### Kartsinogenees, mutagenees

Genotoksilisuse uuringute standardkomplektiga ei tuvastatud Nerlynxi klastogeensust ega mutageneensust.

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

Krospovidoon

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 teavituseprogrammi sisu ja vormi, sealhulgas teabedastusvahendid, 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 kasutatavatele 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)**

nerlynx 40 mg

**17. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – 2D-vöötкод****Pappkarp:**

Lisatud on 2D-vöötкод, 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

▼ Käesoleva ravimi suhtes kohaldatakse täiendavat järelevalvet, mis võimaldab kiiresti tuvastada uut ohutusteavet. Te saate sellele kaasa aidata, teavitades ravimi kõigist võimalikest kõrvaltoimetest. Kõrvaltoimetest teavitamise 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 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.

Enne Nerlynxi kasutamist peab vähi 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

### Ärge võtke Nerlynxi:

- kui olete neratiniibi või selle ravimi mis tahes koostisosa(de) (loetletud lõigus 6) suhtes allergiline;
- kui teil on raske maksahäire;
- kui võtate flukonasooli (seennakkuste ravim);
- kui võtate rifampitsiini (tuberkuloosiravim);
- kui võtate erütromütsiini (antibiootikum nakkuste raviks);
- kui võtate karbamasepiini, fenobarbitaali või fenütoiini (krambihooegade ravimid);
- kui võtate diltiaseemi või verapamiili (kõrge vererõhu ja rindkerevalu 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:

- ketokonasool või flukonasool – seennakkuste ravimid;
- erütromütsiin või klaritromütsiin – bakteriaalsete nakkuste ravimid;
- rifampitsiin – tuberkuloosiravim;
- proteaasi inhibiitorid – viirusvastased ravimid;
- karbamasepiin, fenobarbitaal või fenütoiin – krambihooegade ravimid;
- naistepuna – taimne depressiooniravim;
- diltiaseem või verapamiil – kõrge vererõhu ja rindkerevalu ravimid;
- digoksiin – südameprobleemide ravim,
- maoprobleemide ravimid, nagu:
  - lansoprasool, omeprasool ja muud prootonpumba inhibiitorid ning ranitidiin, tsimetidiin ja muud H<sub>2</sub>-retseptori antagonistid,
  - 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, sealhulgas greibi viljaliha, greibimahla ega toidulisandeid, mis võivad sisaldada greipi, kuna greibil 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 kaasned 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 -krampid,
- 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 sedehyäired,
- suukuivus,
- muutused maksafunktsiooni vereanalüüsides tulemustes,
- küünekahjustused, sealhulgas küünte 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 teavitamine**

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 teavitada riikliku teavitussüsteemi, mis on loetletud [V lisas](#), kaudu. Teavitades 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, krosповidoon, 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 pimetrukis „W104“ ja teine külg on tühi.

Nerlynxi õhukese polümeerikattega tabletid on pakendatud valgesse suure tihedusega poliüetüleenist (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.

**Müügiloa 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 Raviameti kodulehel: <http://www.ema.europa.eu>.

---