

LIITE I
VALMISTEYHTEENVETO

▼ Tähän lääkevalmisteeseen kohdistuu lisäseuranta. Tällä tavalla voidaan havaita nopeasti turvallisuutta koskevaa uutta tietoa. Terveystieteiden ammattilaisia pyydetään ilmoittamaan epäillyistä lääkkeen haittavaikutuksista. Ks. kohdasta 4.8, miten haittavaikutuksista ilmoitetaan.

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Nerlynx 40 mg kalvopäällysteiset tabletit

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Yksi kalvopäällysteinen tabletti sisältää neratinibimaleaattia määrän, joka vastaa 40 mg:aa neratinibia.

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

3. LÄÄKEMUOTO

Tabletti, kalvopäällysteinen.

Soikea punainen kalvopäällysteinen tabletti, jonka toisella puolella on merkintä ”W104”. Tabletin mitat ovat 10,5 mm x 4,3 mm ja paksuus 3,1 mm.

4. KLIINISET TIEDOT

4.1 Käyttöaihe

Nerlynx on tarkoitettu jatkettuun liittämissä hoitoon varhaisvaiheen hormonireseptoripositiivista rintasyöpää sairastaville aikuispotilaille, joiden kasvaimet yli-ilmentävät HER2:ta tai joiden kasvaimissa on HER2-geenin monistuma, kun trastutsumabiin perustuvan liittämissä hoidon loppuun saattamisesta on alle vuosi.

4.2 Annostus ja antotapa

Nerlynx-hoito on aloitettava ja toteutettavasyöpälääkkeiden käyttöön perehtyneen lääkärin valvonnassa.

Annostus

Nerlynxin suositeltu annos on 240 mg (kuusi 40 mg:n tablettia) suun kautta kerran vuorokaudessa. Hoitoa jatketaan vuoden ajan. Nerlynx otetaan ruoan kanssa, mieluiten aamuisin. Potilaan on aloitettava hoito vuoden kuluessa trastutsumabihoidon päättymisestä.

Annoksen muuttaminen haittavaikutusten vuoksi

Nerlynx-annoksen muuttamista suositellaan potilaskohtaisen turvallisuuden ja sietokyvyn mukaan. Joidenkin haittavaikutusten hoito saattaa edellyttää annostelun keskeyttämistä ja/tai annoksen pienentämistä, kuten taulukoissa 1, 2, 3 ja 4 on esitetty.

Nerlynx-hoito on lopettava seuraavissa tapauksissa:

- hoitoon liittyvä toksisuus ei lievene vaikeusasteelle 0–1
- toksisuus viivästyttää hoitoa yli kolme viikkoa tai
- potilas ei siedä 120 mg:n päiväannosta.

Myös muut kliiniset tilanteet (esim. sietämättömät toksisuudet ja pitkään jatkuvat vaikeusasteen 2 haittavaikutukset) saattavat johtaa annoksen pienentämiseen kliinisesti tarkoituksenmukaisella tavalla.

Taulukko 1: Nerlynx-annoksen muuttaminen hättävien vaikutusten vuoksi

Annostaso	Nerlynx-annos
Suosittelun aloitusannos	240 mg/vrk
Ensimmäinen annoksen pienennys	200 mg/vrk
Toinen annoksen pienennys	160 mg/vrk
Kolmas annoksen pienennys	120 mg/vrk

Taulukko 2: Nerlynx-annoksen muuttaminen ja yleisten toksisuuksien hoito*

Toksisuuden vaikeusaste [†]	Toimet
Vaikeusaste 3	Nerlynx-hoito on keskeytettävä, kunnes vaikeusaste on ≤ 1 tai lähtötasolla kolmen viikon kuluessa hoidon lopettamisesta. Sitten Nerlynx-hoitoa jatketaan seuraavaksi alemmalla annostasolla. Jos vaikeusasteen 3 toksisuus ei lievene kolmen viikon kuluessa, Nerlynx-hoito on lopetettava pysyvästi.
Vaikeusaste 4	Nerlynx-hoito on lopetettava pysyvästi.

* Ripulin ja maksatoksisuuden hoito-ohjeet ovat taulukoissa 3 ja 4

[†] CTCAE-luokituksen versio 4.0

Annoksen muuttaminen ripulin vuoksi

Ripulin hoito edellyttää ripulilääkkeiden oikeaa käyttöä, ruokavalion muutosta sekä Nerlynx-annoksen asianmukaista muuttamista. Ohjeet Nerlynx-annoksen muuttamisesta ripulin vuoksi ovat taulukossa 3.

Taulukko 3: Annoksen muuttaminen ripulin vuoksi

Ripulin vaikeusaste*	Toimet
<ul style="list-style-type: none"> Vaikeusasteen 1 ripuli [ulostuskertoja < 4 enemmän kuin lähtötasolla] Vaikeusasteen 2 ripuli [ulostuskertoja 4-6 enemmän kuin lähtötasolla], kesto < 5 vuorokautta Vaikeusasteen 3 ripuli [ulostuskertoja ≥ 7 enemmän kuin lähtötasolla, pidätyskyvyttömyys, sairaalahoito aiheellista, rajoittaa päivittäistä huolehtimista itsestään], kesto ≤ 2 vuorokautta 	<ul style="list-style-type: none"> Ripulihoidon säätäminen Ruokavalion muutokset Nesteen saannin on oltava noin 2 litraa / vrk, jotta potilas ei kuivuisi Kun ripuli lievenee vaikeusasteeseen ≤ 1 tai lähtötasolle, on harkittava ripulin ennalta ehkäisevän hoidon aloittamista tarvittaessa uudelleen aina Nerlynxin annon yhteydessä (ks. kohta 4.4).

Ripulin vaikeusaste*	Toimet
<ul style="list-style-type: none"> • Mikä tahansa vaikeusaste, johon liittyy komplisoituneita piirteitä† • Vaikeusasteen 2 ripuli, joka kestää vähintään 5 vuorokautta‡ • Vaikeusasteen 3 ripuli, joka kestää 2 vuorokaudesta 3 viikkoon‡ 	<ul style="list-style-type: none"> • Nerlynx-hoito keskeytetään • Ruokavalion muutokset • Nesteen saannin on oltava noin 2 litraa / vrk, jotta potilas ei kuivuisi • Jos ripuli lievenee vaikeusasteeseen ≤ 1 enintään viikon kuluessa, Nerlynx-hoitoa jatketaan samalla annoksella. • Jos ripulin lieveneminen vaikeusasteeseen ≤ 1 kestää yli viikon, Nerlynx-hoitoa jatketaan pienennetyllä annoksella (ks. taulukko 1). • Kun ripuli lievenee vaikeusasteeseen ≤ 1 tai lähtötasolle, on harkittava ripulin ennalta ehkäisevän hoidon aloittamista tarvittaessa uudelleen aina Nerlynxin annon yhteydessä (ks. kohta 4.4). • Jos vaikeusasteen 3 ripuli kestää yli 3 viikkoa, Nerlynx-hoito on lopetettava pysyvästi.
<ul style="list-style-type: none"> • Vaikeusasteen 4 ripuli [hengenvaaralliset seuraukset, ripulin hoito on aloitettava kiireellisesti] 	<ul style="list-style-type: none"> • Nerlynx-hoito on lopetettava pysyvästi
<ul style="list-style-type: none"> • Ripuli alkaa uudelleen ja vaikeusaste on vähintään 2, kun annos on 120 mg vuorokaudessa 	<ul style="list-style-type: none"> • Nerlynx-hoito on lopetettava pysyvästi

* CTCAE-luokituksen versio 4.0

† Komplisoituneita piirteitä ovat kuivuminen, kuume, hypotensio, munuaisten vajaatoiminta sekä asteen 3 tai 4 neutropenia

‡ Parhaasta mahdollisesta lääkehoidosta huolimatta

Annoksen muuttaminen maksatoksisuuden vuoksi

Ohjeet Nerlynx-annoksen muuttamisesta maksatoksisuuden vuoksi ovat taulukossa 4. (Ks. kohta 4.4).

Taulukko 4: Annoksen muuttaminen maksatoksisuuden vuoksi

Maksatoksisuuden vaikeusaste*	Toimet
<ul style="list-style-type: none">Vaikeusaste 3 ALAT (> 5-20 x ULN) TAIVaikeusaste 3 bilirubiini (> 3-10 x ULN)	<ul style="list-style-type: none">Nerlynx-hoito lopetetaan, kunnes arvot palautuvat vaikeusasteen ≤ 1 tasolleVaihtoehtoiset syyt on arvioitavaNerlynx-hoitoa jatketaan seuraavaksi alemmalla annostasolla, jos oireet palautuvat vaikeusasteen ≤ 1 tasolle kolmen viikon kuluessa. Jos ALAT tai bilirubiini nousee uudelleen vaikeusasteen 3 tasolle huolimatta siitä, että annosta on pienennetty kerran, Nerlynx-hoito on lopetettava pysyvästi.Jos vaikeusasteen 3 maksatoksisuus kestää yli 3 viikkoa, Nerlynx-hoito on lopetettava pysyvästi.
<ul style="list-style-type: none">Vaikeusaste 4 ALAT (> 20 x ULN) TAIVaikeusaste 4 bilirubiini (> 10 x ULN)	<ul style="list-style-type: none">Nerlynx-hoito lopetetaan pysyvästiVaihtoehtoiset syyt on arvioitava

ULN = normaaliarvojen yläraja, ALAT = alaniiniaminotransferaasi

* CTCAE-luokituksen versio 4.0

Annoksen jääminen väliin

Väliin jääneitä annoksia ei saa korvata. Hoitoa jatketaan seuraavalla päiväannoksella aikataulun mukaisesti (ks. kohta 4.9).

Greippi ja granaattiomena

Neratinibin samanaikaista käyttöä greippien tai granaattiomenojen/greippimehun tai granaattiomenamehun kanssa ei suositella (ks. kohdat 4.4 ja 4.5).

CYP3A4-/Pgp-estäjät

Jos estäjän käyttö on välttämätöntä, Nerlynx-annos pienennetään tasolle:

- 40 mg (yksi 40 mg:n tabletti) kerran päivässä vahvan CYP3A4-/Pgp-estäjän käytön yhteydessä.
- 40 mg (yksi tabletti) kerran päivässä keskivahvan CYP3A4/Pgp-estäjän käytön yhteydessä. Jos annos on hyvin siedetty, nostetaan se tasolle 80 mg ainakin yhden viikon ajaksi, sitten tasolle 120 mg ainakin yhden viikon ajaksi ja tasolle 160 mg enimmäisvuorokausiannoksena. Potilasta on tarkkailtava huolellisesti erityisesti ruuansulatuskanavaan kohdistuvien vaikutusten, mukaan lukien ripuli ja maksatoksisuus, varalta.

Kun vahvan tai keskivahvan CYP3A4-/Pgp-estäjän käyttö lopetetaan, jatketaan edellisellä Nerlynx-annoksella 240 mg (ks. kohdat 4.4, 4.5 ja 5.2).

H₂-reseptorin antagonistit ja haponestolääkkeet

Jos H₂-reseptorin antagonisteja käytetään, Nerlynx tulee ottaa vähintään 2 tuntia ennen tai 10 tuntia H₂-reseptorin antagonistin ottamisen jälkeen. Nerlynx-annoksen ja haponestolääkkeen ottamisen välillä on oltava vähintään 3 tuntia (ks. kohdat 4.4, 4.5 ja 5.2)

Erityisryhmät

Munuaisten vajaatoimintaa sairastavat potilaat

Annosta ei ole tarpeen muuttaa potilailla, joilla on lievä tai keskivaikea munuaisten vajaatoiminta. Nerlynxiä ei ole tutkittu potilailla, joilla on vaikea munuaisten vajaatoiminta, mukaan lukien

dialyysihoitoa saavat potilaat. Vaikeaa munuaisten vajaatoimintaa sairastavien tai dialyysihoitoa saavien potilaiden hoitoa ei suositella (ks. kohta 5.2).

Maksan vajaatoimintaa sairastavat potilaat

Annosta ei ole tarpeen muuttaa potilailla, joilla on Child-Pughin luokan A tai B (lievä tai kohtalainen) maksan vajaatoiminta (ks. kohta 5.2).

Iäkkäät potilaat

Annosta ei ole tarpeen muuttaa. 85-vuotiaista ja sitä vanhemmista potilaista ei ole tietoja.

Pediatriset potilaat

Nerlynxille ei ole mitään aiheellista käyttötarkoitusta pediatriisilla potilailla rintasyövän hoidossa.

Antotapa

Nerlynx otetaan suun kautta. Tabletit on nielaistava kokonaisina mieluiten veden kera. Tabletteja ei saa murskata tai liuottaa. Ne otetaan ruoan kanssa, mieluiten aamuisin (ks. kohta 5.2).

4.3 Vasta-aiheet

Yliherkkyys vaikuttavalle aineelle tai kohdassa 6.1 mainituille apuaineille.

Käyttö yhdessä seuraavien vahvojen sytokromin P450 CYP3A4:n tai P-glykoproteiinin (Pgp) isoformin induktorien kanssa, kuten (ks. kohdat 4.5 ja 5.2):

- karbamatsepiini ja fenytoiini (epilepsialääkkeitä)
- mäkikuisma (*Hypericum perforatum*) (kasvirohdosvalmiste)
- rifampisiini (mykobakteerilääke).

Vaikea maksan vajaatoiminta (Child-Pughin luokka C) (ks. kohta 5.2).

4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

Ripuli

Ripulia on ilmoitettu Nerlynx-hoidon aikana (ks. kohdat 4.2 ja 4.8). Ripuli saattaa olla vaikeaa, ja siihen saattaa liittyä kuivumista.

Ripuli ilmenee yleensä ensimmäisen tai toisen Nerlynx-hoitoviikon aikana, ja se saattaa uusiutua.

Potilaita on neuvottava aloittamaan ripulia ehkäisevä lääkitys seuraavan Nerlynx-annoksen yhteydessä ja käyttämään ripulilääkettä säännöllisesti Nerlynx-hoidon ensimmäisten 1–2 kuukauden aikana. Annosta säädetään, kunnes ulostamiskertojen määrä on 1–2 päivässä.

Iäkkäät potilaat

Iäkkäillä (≥ 65 -vuotiaalla) potilailla on suurentunut munuaisten vajaatoiminnan ja kuivumisen riski. Näitä saattaa ilmetä ripulin komplikaatioina, ja iäkkäitä potilaita on tarkkailtava huolellisesti.

Potilaat, joilla on merkittävä krooninen maha-suolikanavan sairaus

Avaintutkimukseen ei osallistunut merkittävää kroonista maha-suolikanavan sairautta sairastavia potilaita, joiden pääoireena oli ripuli, joten näitä potilaita on tarkkailtava huolellisesti.

Munuaisten vajaatoiminta

Munuaisten vajaatoimintaa sairastavilla potilailla on suurentunut kuivumiseen liittyvien komplikaatioiden riski ripulin yhteydessä, joten näitä potilaita on tarkkailtava huolellisesti (ks. kohdat 4.2 ja 5.2).

Maksan toiminta

Maksatoksisuutta on ilmoitettu Nerlynx-hoitoa saaneilla potilailla. Maksan toimintakokeita, kuten alaniiniaminotransferaasia (ALAT), aspartaattiaminotransferaasia (ASAT) ja kokonaisbilirubiinia, on seurattava viikolla 1 ja sen jälkeen kerran kuussa ensimmäisen kolmen kuukauden ajan ja sitten kuuden viikon välein niin kauan kuin hoito jatkuu tai se on kliinisesti aiheellista (ks. kohta 4.2).

Maksan toimintakokeiden mahdolliset muutokset on arvioitava potilailla, joilla on laskimonsisäistä nestehoitoa edellyttävä vaikeusasteen ≥ 3 ripuli tai mitä tahansa maksatoksisuuden oireita, kuten pahenevaa väsymystä, pahoinvointia, oksentelua, keltaisuutta, vatsan oikeassa yläneljänneksessä tuntuva kipua tai arkuutta, kuumetta, ihottumaa tai eosinofiliaa. Myös bilirubiinifraktiot ja protrombiiniaika on tutkittava osana maksatoksisuuden arviointia.

Vasemman kammion toiminta

HER2-reseptorin estoon on liitetty vasemman kammion toimintahäiriöitä. Nerlynxiä ei ole tutkittu potilailla, joilla vasemman kammion ejektiofraktio (LVEF) on alle normaalirajan tai joilla on ollut aiemmin merkittäviä sydäntapahtumia. Jos potilaalla on tunnettuja sydäntautien riskitekijöitä, tee sydänvalvonta, LVEF:n arviointi mukaan lukien, jos se on kliinisesti tarpeen.

Protonipumpun estäjät, H₂-reseptorin antagonistit ja haponestolääkkeet

Maha-suolikanavan pH-arvoa nostavat lääkehoidot saattavat heikentää neratinibin imeytymistä vähentäen siten systeemistä altistusta sille. Protonipumpun estäjien samanaikaista käyttöä ei suositella (ks. kohdat 4.5 ja 5.2).

H₂-reseptorin antagonistien ja haponestolääkkeiden yhteydessä tiettyjä lääkkeen ottamiselle asetettuja ehtoja tulee noudattaa (ks. kohdat 4.2, 4.5 ja 5.2).

Raskaus

Neratinibi voi vaurioittaa sikiötä, jos sitä annetaan raskaana oleville naisille (ks. kohta 4.6).

Iho ja ihonalainen kudος

Nerlynxin käyttöön liittyy ihon ja ihonalaisen kudoksen sairauksia. Potilaita, joilla on oireilevia ihon ja ihonalaisen kudoksen sairauksia, on tarkkailtava huolellisesti (ks. kohta 4.8).

Samanaikainen hoito CYP3A4- ja Pgp-estäjillä

Samanaikaista hoitoa vahvoilla tai keskivahvoilla CYP3A4- ja Pgp-estäjillä ei suositella, sillä ne suurentavat neratinibille altistumisen riskiä. Jos estäjän käyttö on välttämätöntä, Nerlynx-annosta tulee muuttaa (ks. kohdat 4.2, ja 4.5 ja 5.2).

Greippimehua/granaattiomenamehua ei saa juoda Nerlynx-hoidon aikana (ks. kohdat 4.2 ja 4.5).

Samanaikainen hoito keskivahvoilla CYP3A4- ja Pgp-induktoreilla

Samanaikaista hoitoa keskivahvoilla CYP3A4- ja Pgp-induktoreilla ei suositella, sillä se saattaa johtaa neratinibin tehon heikentymiseen (ks. kohdat 4.5 ja 5.2).

Samanaikainen hoito Pgp-substraateilla

Potilaita, joita hoidetaan samanaikaisesti lääkaineilla, joilla on kapea terapeuttinen ikkuna ja joiden imeytymiseen liittyy Pgp-kuljettajaproteiineja maha-suolikanavassa, tulee tarkkailla huolellisesti (ks. kohdat 4.5 ja 5.2).

4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset

Muiden aineiden vaikutukset neratinibiin

Neratinibi metaboloituu pääasiassa CYP3A4:n kautta ja on Pgp-substraatti.

CYP3A4-/Pgp-induktorit

Kliininen tutkimus on osoittanut, että vahvojen CYP3A4-/Pgp-induktoreiden samanaikainen käyttö vähensi merkittävästi neratinibille altistumista. Sen vuoksi neratinibin samanaikainen käyttö vahvojen CYP3A4-/Pgp-induktoreiden kanssa on vasta-aiheista (esimerkkejä vahvoista induktoreista: fenytoiini, karbamatsepiini, rifampisiini tai mäkikuismaa sisältävät kasvirohdosvalmisteet). Neratinibin samanaikaista käyttöä keskivahvojen CYP3A4-/Pgp-induktoreiden kanssa ei suositella, sillä se saattaa myös johtaa tehon heikentymiseen (esimerkkejä keskivahvoista induktoreista: bosentaani, efavirensiini, etraviriini, fenobarbitaali, primidoni, deksametasoni) (ks. kohdat 4.3 ja 5.2).

CYP3A4-/Pgp-estäjät

Kliininen tutkimus ja malleihin perustuvat ennustukset ovat osoittaneet, että vahvojen tai keskivahvojen CYP3A4-/Pgp-estäjien samanaikainen käyttö lisäsi merkittävästi systeemistä altistusta neratinibille. Sen vuoksi neratinibin samanaikaista käyttöä vahvojen tai keskivahvojen CYP3A4-/Pgp-estäjien kanssa ei suositella (esimerkkejä vahvoista estäjistä: atatsanaviiri, indinaviiri, nefatsodoni, nelfinaviiri, ritonaviiri, sakinaviiri, lopinaviiri, ketokonatsoli, itrakonatsoli, klaritromysiini, troleandomysiini, vorikonatsoli ja kobisistaatti; esimerkkejä keskivahvoista estäjistä: siprofloksasiini, syklosporiini, diltiatseemi, flukonatsoli, erytromysiini, fluvoksamiini ja verapamiili). Jos estäjän käyttö on välttämätöntä, Nerlynx-annosta tulee muuttaa (ks. kohdat 4.2, 4.4 ja 5.2).

Greippien ja granaattiomenoiden tai greippimehun/granaattiomenamehun nauttimista on vältettävä, sillä ne saattavat nostaa neratinibin pitoisuutta plasmassa (ks. kohdat 4.2 ja 4.4).

Protonipumpun estäjät, H₂-reseptorin antagonistit ja haponestolääkkeet

pH-arvo vaikuttaa neratinibin *in vitro* liukoisuuteen. Mahalaukun pH-arvoa nostavien aineiden samanaikainen käyttö saattaa heikentää neratinibin imeytymistä vähentäen siten systeemistä altistusta sille. Protonipumpun estäjien samanaikaista käyttöä ei suositella (esim. omepratsoli tai lansopratsoli) (ks. kohdat 4.4 ja 5.2).

Nerlynx tulee ottaa vähintään 2 tuntia ennen tai 10 tuntia H₂-reseptorin antagonistin ottamisen jälkeen (ks. kohdat 4.2, 4.4 ja 5.2).

Nerlynx-annoksen ja haponestolääkkeen ottamisen välillä on oltava vähintään kolme tuntia (ks. kohdat 4.2, 4.4 ja 5.2).

Ripulilääke loperamidi

Kliininen tutkimus on osoittanut, ettei koehenkilöiden neratinibille altistumisessa ollut kliinisesti merkittävää eroa, mikäli loperamidia otettiin samanaikaisesti tai ei (ks. kohta 5.2).

Neratinibin vaikutus muihin aineisiin

Hormonaaliset ehkäisyvalmisteet

Ei vielä tiedetä, heikentääkö Nerlynx systeemisesti vaikuttavien hormonaalisten ehkäisyvalmisteiden tehoa. Siksi systeemisesti vaikuttavia hormonaalisia ehkäisyvalmisteita käyttävien naisten on käytettävä lisäksi estemenetelmää (ks. kohta 4.6).

P-glykoproteiinieffluksikuljettaja

In vitro -kokeet osoittivat, että neratinibi on P-glykoproteiinin (Pgp) effluksikuljettajien estäjä. Tämä on vahvistettu kliinisellä tutkimuksella, jossa digoksiinia käytettiin koesubstraattina ja jonka tuloksena digoksiinin C_{max}-arvo nousi 54 % ja AUC-arvo 32 %. Tämä voi olla kliinisesti merkittävää potilaille, joita hoidetaan samanaikaisesti lääkaineilla, joilla on kapea terapeuttinen ikkuna ja joiden imeytymiseen liittyy Pgp-kuljettajaproteiineja maha-suolikanavassa (esim. digoksiini, kolkisiini, dabigatraani, fenytoiini, statiinit, syklosporiini, everolimuusi, sirolimuusi, takrolimuusi). Heitä on tarkkailtava huolellisesti (ks. kohdat 4.4 ja 5.2).

Rintasyövän resistenssiproteiinin effluksikuljettaja

In vitro -kokeet viittaavat siihen, että neratinibi saattaa olla rintasyövän resistenssiproteiinin (BCRP) estäjä suolistossa saavutettavilla pitoisuuksilla. Kliinistä tutkimusta BCRP:n substraateilla ei ole tehty.

Koska neratinibin samanaikainen käyttö yhdessä BCRP:n substraattien kanssa voi johtaa niiden suurentuneeseen altistukseen, potilaita, joita hoidetaan BCRP:n substraateilla (esim. rosuvastatiinilla, sulfasalatsiinilla ja irinotekaanilla), on tarkkailtava huolellisesti (kohta 5.2).

4.6 Hedelmällisyys, raskaus ja imetys

Naiset, jotka voivat tulla raskaaksi / naisten ja miesten ehkäisy

Eläimillä tehtyjen löydösten perusteella neratinibi voi vaurioittaa sikiötä, jos sitä annetaan raskaana oleville naisille. Naisten on vältettävä raskaaksi tulemista Nerlynx-hoidon aikana ja kuukausi hoidon päättymisen jälkeen. Siksi naisten, jotka voivat tulla raskaaksi, on käytettävä tehokasta ehkäisyä Nerlynx-hoidon aikana ja kuukausi hoidon päättymisen jälkeen.

Ei vielä tiedetä, heikentääkö neratinibi systeemisesti vaikuttavien hormonaalisten ehkäisyvalmisteiden tehoa. Siksi systeemisesti vaikuttavia hormonaalisia ehkäisyvalmisteita käyttävien naisten on käytettävä lisäksi estemenetelmää.

Miesten on käytettävä estemenetelmää hoidon aikana ja kolme kuukautta hoidon päättymisen jälkeen.

Raskaus

Ei ole olemassa tietoja Nerlynxin käytöstä raskaana oleville naisille. Eläinkokeissa on havaittu alkio- ja sikiökuolleisuutta ja sikiön rakenteellisia epämuodostumia (ks. kohta 5.3). Mahdollista riskiä ihmisille ei tunneta. Nerlynxiä ei pidä käyttää raskauden aikana, ellei raskaana olevan potilaan kliininen tilanne edellytä hoitoa neratinibilla.

Jos neratinibia käytetään raskauden aikana tai jos potilas tulee raskaaksi Nerlynxin käytön aikana, potilaille on kerrottava mahdollisesta sikiöön kohdistuvasta riskistä.

Imetys

Ei tiedetä, erittykö neratinibi ihmisen rintamaitoon. Vastasyntyneeseen/imeväiseen kohdistuvia riskejä ei voida poissulkea. On päätettävä, lopetetaanko rintaruokinta vai lopetetaanko Nerlynx-hoito ottaen huomioon rintaruokinnasta aiheutuva hyöty lapselle ja Nerlynx-hoidon merkitys äidille.

Hedelmällisyys

Hedelmällisyyskokeita naisilla tai miehillä ei ole tehty. Merkittäviä muutoksia uros- ja naarasrottien hedelmällisyysparametreissa ei havaittu, kun annostus oli enintään 12 mg/kg/vrk (ks. kohta 5.3).

4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneidenkäyttökykyyn

Nerlynx-valmisteella on vähäinen tai kohtalainen vaikutus ajokykyyn ja koneidenkäyttökykyyn. Neratinibin haittavaikutuksina on ilmoitettu väsymystä, huimausta, kuivumista ja pyörtymistä. Potilaan kliininen tila on huomioitava arvioitaessa potilaan kykyä suorittaa arviointikykyä tai motorisia tai kognitiivisia taitoja vaativia tehtäviä.

4.8 Haittavaikutukset

Turvallisuusprofiilin yhteenveto

Yleisimmät haittavaikutukset vaikeusasteesta riippumatta olivat ripuli (93,6 %), pahoinvointi (42,5 %), väsymys (27,3 %), oksentelu (26,8 %), vatsakipu (22,7 %), ihottuma (15,4 %), heikentynyt ruokahalu (13,7 %), ylävatsakipu (13,2 %), suutulehdus (11,2 %) ja lihaskouristukset (10,0 %).

Yleisimmät vaikeusasteen 3–4 haittavaikutukset olivat ripuli (vaikeusaste 3, 36,9 % ja vaikeusaste 4, 0,2 %) sekä oksentelu (vaikeusaste 3, 3,4 % ja vaikeusaste 4, 0,1 %).

Vakaviksi ilmoitettuja haittavaikutuksia olivat ripuli (1,9 %), oksentelu (1,3 %), kuivuminen (1,1 %), pahoinvointi (0,5 %), alaniiniaminotransferaasiarvon nousu (0,4 %), aspartaattiaminotransferaasiarvon nousu (0,4 %), vatsakipu (0,3 %), väsymys (0,3 %) ja heikentynyt ruokahalu (0,2 %).

Taulukko haittavaikutuksista

Seuraavassa taulukossa on lueteltu haittavaikutukset, jotka havaittiin neratinibin käytön yhteydessä arvioitaessa 1 710 potilaan yhdistettyjä tietoja.

Yleisyys on luokiteltu MedDRAn yleisyysluokituksen ja elinluokitustietokannan mukaisesti:

Hyvin yleinen ($\geq 1/10$)

Yleinen ($\geq 1/100$, $< 1/10$)

Melko harvinainen ($\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$)

Harvinainen ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1\ 000$)

Hyvin harvinainen ($< 1/10\ 000$)

Tuntematon (koska saatavissa oleva tieto ei riitä arviointiin)

Haittavaikutukset on esitetty kussakin yleisyysluokassa haittavaikutuksen vakavuuden mukaan alenevassa järjestyksessä.

Taulukko 5: Nerlynxin aiheuttamat haittavaikutukset rintasyövän monoterapiatutkimuksissa

Elinluokka	Yleisyys	Haittavaikutus
Infektiot	Yleinen	Virtsatieinfektio
Aineenvaihdunta ja ravitsemus	Hyvin yleinen	Heikentynyt ruokahalu
	Yleinen	Kuivuminen
Hermosto	Yleinen	Pyörtyminen
Hengityselimet, rintakehä ja välikarsina	Yleinen	Nenäverenvuoto
Ruoansulatuselimistö	Hyvin yleinen	Ripuli, oksentelu, pahoinvointi, vatsakipu, ylävatsakipu ja suutulehdus ¹
	Yleinen	Vatsan pingottuminen, kuiva suu ja ylävatsavaivat
Maksa ja sappi	Yleinen	Alaniiniaminotransferaasiarvon nousu ja aspartaattiaminotransferaasiarvon nousu
	Melko harvinainen	Veren bilirubiinipitoisuuden nousu
Iho ja ihonalainen kudος	Hyvin yleinen	Ihottuma ²
	Yleinen	Kynsisairaus ³ , ihon uurteet ja kuiva iho
Luusto, lihakset ja sidekudos	Hyvin yleinen	Lihaskouristukset
Munuaiset ja virtsatiet	Yleinen	Veren kreatiniiniarvon nousu
	Melko harvinainen	Munuaisten vajaatoiminta
Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat	Hyvin yleinen	Väsymys
Tutkimukset	Yleinen	Painon lasku

¹ Mukaan lukien suutulehdus, aftainen suutulehdus, suun haavaumat, suun limakalvon rakkulat ja limakalvotulehdus.

² Mukaan lukien ihottuma, punoittava ihottuma, follikulaarinen ihottuma, yleistynyt ihottuma, kutiava ihottuma ja märkärakkulainen ihottuma.

³ Mukaan lukien kynsisairaus, kynnenvierustulehdus, kynsien katkeilu ja kynsien värjäytyminen.

Tiettyjen haittavaikutusten kuvaus

Ripuli

Niistä 1 660 potilaasta, jotka saivat Nerlynxia monoterapiana ilman estolääkitystä loperamidilla, 94,6 prosentilla ilmeni vähintään yksi ripuliepisode. Vaikeusasteen 3 ripulia ilmoitettiin 37,5 prosentilla Nerlynxiä saaneista potilaista. 0,2 prosentilla potilaista oli ripuli, jonka vaikeusasteeksi luokiteltiin 4. 1,9 prosenttia Nerlynxiä saaneista potilaista joutui ripulin vuoksi sairaalaan.

Ripuli ilmeni yleensä ensimmäisen kuukauden aikana. 83,6 prosenttia ilmoitti tätä toksisuutta ensimmäisellä viikolla, 46,9 prosenttia toisella viikolla, 40,2 prosenttia kolmannella viikolla ja 43,2 prosenttia neljännellä viikolla (mediaani aika taudin ensimmäiseen puhkeamiseen oli 2 vuorokautta).

Minkä tahansa vaikeusasteen yhden ripuliepisodin mediaanikesto oli 2 vuorokautta. Minkä tahansa vaikeusasteen ripulin kumulatiivinen mediaanikesto oli 59 vuorokautta ja vaikeusasteen 3 ripulin kumulatiivinen mediaanikesto oli 5 vuorokautta.

Ripuli oli myös yleisin hoidon keskeyttämiseen johtanut haittavaikutus: 14,4 prosenttia Nerlynx-hoitoa saaneista potilaista, jotka eivät saaneet estolääkitystä loperamidilla, keskeytti hoidon ripulin vuoksi. Annosta pienennettiin 24,7 prosentilla Nerlynx-hoitoa saaneista potilaista.

Ihottuma

Nerlynx-monoterapiana saaneilla ihottumaa esiintyi 16,7 prosentilla potilaista. Vaikeusasteen 1 ihottuman esiintymistiheys oli 13,3 prosenttia ja vaikeusasteen 2 ihottuman 2,9 prosenttia. 0,4 prosentilla Nerlynx-hoitoa saaneista potilaista esiintyi vaikeusasteen 3 ihottumaa.

Kynsisairaudet

Nerlynx-monoterapiaryhmässä kynsimuutoksia esiintyi 7,8 prosentilla potilaista. Vaikeusasteen 1 kynsimuutosten esiintymistiheys oli 6,2 prosenttia ja vaikeusasteen 2 kynsimuutosten 1,4 prosenttia. 0,2 prosentilla Nerlynx-hoitoa saaneista potilaista esiintyi vaikeusasteen 3 kynsimuutoksia.

Sekä ihottuma että kynsimuutokset johtivat hoidon keskeyttämiseen 0,6 prosentilla Nerlynx-hoitoa saaneista potilaista.

Maksatoksisuus

Vaiheen III avaintutkimuksessa ExteNET (3004) maksaan liittyviä haittavaikutuksia ilmoitettiin useammin Nerlynx-ryhmässä (12,4 %) kuin lumeryhmässä (6,6 %). Syinä olivat pääasiassa alaniiniaminotransferaasiarvon (ALAT) nousu (8,5 % vs. 3,2 %), aspartaattiamiinotransferaasiarvon (ASAT) nousu (7,4 % vs. 3,3 %) ja veren alkalisen fosfataasin arvon nousu (2,1 % vs. 1,1 %). Vaikeusasteen 3 haittavaikutuksia ilmoitettiin 1,6 prosentilla Nerlynx-hoitoa saaneista ja 0,5 prosentilla lumelääkettä saaneista, vaikeusasteen 4 haittavaikutuksia puolestaan 0,2 prosentilla Nerlynx-hoitoa saaneista ja 0,1 prosentilla lumelääkettä saaneista. Vaikeusasteen 3 ALAT-arvon nousua ilmoitettiin 1,1 prosentilla Nerlynx-hoitoa saaneista ja 0,2 prosentilla lumelääkettä saaneista, vaikeusasteen 4 ALAT-arvon nousua puolestaan 0,2 prosentilla Nerlynx-hoitoa saaneista ja 0,0 prosentilla lumelääkettä saaneista. Vaikeusasteen 3 ASAT-arvon nousua ilmoitettiin 0,5 prosentilla Nerlynx-hoitoa saaneista ja 0,3 prosentilla lumelääkettä saaneista, vaikeusasteen 4 ASAT-arvon nousua puolestaan 0,2 prosentilla Nerlynx-hoitoa saaneista ja 0,0 prosentilla lumelääkettä saaneista. Vaikeusasteen 3 tai 4 haittavaikutuksista veren bilirubiiniarvon nousuja ei esiintynyt.

Muut erityispotilasryhmät

Iäkkäät potilaat

Vaiheen III avaintutkimuksessa ExteNET (3004) potilaiden keskimääräinen ikä oli 52 vuotta Nerlynx-ryhmässä. 1 236 potilasta oli < 65 vuotta ja 172 potilasta oli ≥ 65 vuotta, ja jälkimmäisistä 25 oli vähintään 75 vuotta.

Hoidon keskeyttäminen haittavaikutusten vuoksi oli ≥ 65-vuotiaiden ryhmässä yleisempää kuin < 65-vuotiaiden ryhmässä. Nerlynx-ryhmässä keskeyttämisosuus ensimmäisessä ryhmässä oli 44,8 prosenttia ja jälkimmäisessä ryhmässä 25,2 prosenttia.

Vakavien haittavaikutusten ilmaantuvuus oli Nerlynx-ryhmässä 7,0 prosenttia ja lumeryhmässä 5,7 prosenttia (< 65-vuotiaat) sekä Nerlynx-ryhmässä 9,9 prosenttia ja lumeryhmässä 8,1 prosenttia (≥ 65-vuotiaat). Yleisimmin ≥ 65-vuotiaiden ryhmässä ilmoitettuja haittavaikutuksia olivat oksentelu (2,3 %), ripuli (1,7 %), kuivuminen (1,2 %) ja munuaisten vajaatoiminta (1,2 %).

Hoidon aikana ilmenevien haittavaikutusten, jotka johtivat sairaalahoitoon, osuus Nerlynx-hoitoa saaneilla potilailla oli 6,3 prosenttia ja lumelääkettä saaneilla potilailla 4,9 prosenttia < 65-vuotiaiden ryhmässä ja 8,7 prosenttia vs. 8,1 prosenttia ≥ 65-vuotiaiden ryhmässä.

Rodun vaikutus

Vaiheen III avaintutkimuksessa ExteNET (3004) elinluokkaan iho ja ihonalainen kudos kuuluvat hoidon aikana ilmenevät haittavaikutukset olivat Nerlynx-hoitoa saaneilla aasialaisilla potilailla yleisempiä (56,4 %) kuin valkoihoisilla potilailla (34,5 %), mutta esiintymistiheydet olivat lähellä toisiaan lumelääkettä saaneilla potilailla (24,9 % vs. 22,8 %). Nerlynx-monoterapiana saaneen 1 710 potilaan yhdistetyt turvallisuustiedot osoittivat, että ihotoksisuus oli yleisempää aasialaisilla potilailla (57,1 %) kuin valkoihoisilla (34,6 %).

Yhdistettyjen turvallisuustietojen analyysin mukaan valtaosa elinluokkaan iho ja ihonalainen kudos kuuluvista hoidon aikana ilmenevistä haittavaikutuksista aasialaisilla potilailla oli vaikeusasteeltaan 1 (43,3 %) tai 2 (12,3 %). Valkoihoisilla potilailla vaikeusasteen 1 tapahtumien yleisyys oli 25,6 prosenttia ja vaikeusasteen 2 yleisyys 7,8 prosenttia. Vaikeusasteen 3 tapahtumat olivat lähes yhtä yleisiä aasialaisilla potilailla (1,6 %) ja valkoihoisilla potilailla (1,0 %). Elinluokkaan iho ja ihonalainen kudos kuuluvien vakavien haittavaikutusten yleisyydessä ei ollut eroa aasialaisten ja valkoihoisten potilaiden alaryhmän välillä. Yleisimmät elinluokkaan iho ja ihonalainen kudos kuuluvat hoidon aikana ilmenevät haittavaikutukset, joita esiintyi yleisemmin aasialaisilla kuin valkoihoisilla potilailla, olivat ihottuma (29,4 % vs. 13,5 %), käsi-jalkaoireyhtymä (9,9 % vs. 1,0 %) sekä aknetyypinen ihottuma (6,0 % vs. 1,0 %).

Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

On tärkeää ilmoittaa myyntiluvan myöntämisen jälkeisistä lääkevalmisteiden epäillyistä haittavaikutuksista. Se mahdollistaa lääkevalmisteen hyöty-haittasapainon jatkuvan arvioinnin. Terveystieteiden tutkimuskeskuksesta pyydetään ilmoittamaan kaikista epäillyistä haittavaikutuksista [liitteessä V](#) luetellun kansallisen ilmoitusjärjestelmän kautta.

4.9 Yliannostus

Erityistä vastalääkettä ei ole olemassa, eikä ole tiedossa, onko hemodialyysistä hyötyä Nerlynx-hoidon yliannostuksen hoidossa. Jos potilas saa yliannostuksen, valmisteen anto on lopetettava ja on ryhdyttävä yleisiin hoitoa tukeviin toimiin.

Kliinisissä tutkimuksissa yleisimmät yliannostukseen liittyvät haittavaikutukset olivat ripuli, johon saattoi liittyä pahoinvointia, sekä oksentelu ja kuivuminen.

Annoksennostotutkimuksessa terveille vapaaehtoisille annettiin suun kautta kerta-annoksena enintään 800 mg Nerlynxiä. Maha-suolikanavan sairauksien (ripuli, vatsakipu, pahoinvointi ja oksentelu) yleisyys ja vakavuus vaikutti olevan annossidonnainen. Yli 800 mg:n Nerlynx-kerta-annoksia ei ole annettu kliinisissä tutkimuksissa.

5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

5.1 Farmakodynamiikka

Farmakoterapeuttinen ryhmä: antineoplastiset aineet, proteiinikinaasin estäjät, ATC-koodi: L01EH02

Vaikutusmekanismi

Neratinibi on irreversiibeli ERBB-reseptorin tyrosiinikinaasin estäjä, joka estää mitogeenisen kasvutekijän signaalitransduktion kovalenttisellä suuren affiniteetin sitoutumisella seuraavien kolmen epidermaalisen kasvutekijän reseptorin (EGFR) ATP:n sitoutumiskohtaan: EGFR (ERBB1), HER2 (ERBB2) ja HER4 (ERBB4) tai niiden aktiiviset heterodimeerit, HER3 (ERBB3). Tuloksena on näiden kasvua edistävien reittien pysyvä esto rintasyövissä, jotka yli-ilmentävät HER2:ta tai joissa on HER2-geenin monistuma tai HER2:n mutaatio. Neratinibi sitoutuu HER2-reseptoriin, vähentää

EGFR:n ja HER2:n autofosforylaatiota MAPK- ja AKT-signaalireittejä alavirtaan sekä saattaa estää kasvainsolujen lisääntymistä *in vitro*. Neratinibi estäi EGFR:tä ja/tai HER2:tä ilmentäviä karsinoomasolulinjoja siten, että IC50 < 100 nM.

Kliininen teho ja turvallisuus

Vaiheen III avaintutkimuksessa ExteNET (3004), joka oli satunnaistettu, kaksoissokkoutettu, lumekontrolloitu monikeskustutkimus, 2 840 naista, joilla oli (paikallisella määrityksellä vahvistettu) varhaisvaiheen HER2-positiivinen rintasyöpä ja jotka olivat saaneet aikaisemmin liittänohoitoa trastutsumabilla, satunnaistettiin suhteessa 1:1 saamaan Nerlynxiä tai lumelääkettä päivittäin vuoden ajan. Hoitoaieryhmässä (ITT) mediaani-ikä oli 52 vuotta (59,9 % oli ≥ 50-vuotiaita, 12,3 % oli ≥ 65-vuotiaita). Ryhmästä 81,0 prosenttia oli valkoihoisia, 2,6 prosenttia mustaihoisia tai afroamerikkalaisia, 13,6 prosenttia aasialaisia ja 2,9 prosenttia muita rotuja. Lähtötilanteessa 57,7 prosentilla oli hormonireseptoripositivinen sairaus (ER-positiivinen ja/tai PgR-positiivinen), 27,2 prosentilla syöpä ei ollut levinnyt imusolmukkeisiin, 41,5 prosentilla syöpä oli levinnyt 1–3 imusolmukkeeseen ja 29,4 prosentilla vähintään neljään imusolmukkeeseen. Noin 10 prosentilla potilaista oli asteen I kasvaimia, noin 40 prosentilla oli asteen II kasvaimia ja noin 30 prosentilla asteen III kasvaimia. Mediaaniaika viimeisen trastutsumabiliittänohoidon ja satunnaistamisen välillä oli 4,5 kuukautta.

Tutkimuksen ensisijainen päätetapahtuma oli tautivapaa elinaika invasiivisen syövän suhteen (iDFS). Toissijaisia päätetapahtumia olivat tauditon elossaoloaika (DFS), mukaan lukien duktaalinen *in situ* -karsinooma (DCIS), aika kaukoetäpesäkkeiden ilmaantumiseen (time to distant recurrence, TTDR), etäpesäkkeetön elossaoloaika (distant disease-free survival, DDFS) sekä uusiutumisen keskushermostossa ja kokonaiselossaolon (OS) kumulatiivinen ilmaantuvuus.

Kaksi vuotta satunnaistamisen jälkeen tehty tutkimuksen ensisijainen analyysi osoitti, että Nerlynx pienensi invasiivisen taudin uusiutumisen ja kuoleman riskiä merkittävästi eli 33 prosenttia (riskitiheysuhde HR = 0,67, 95 %:n luottamusväli [0,49, 0,91], kaksisuuntainen p = 0,011) ITT-ryhmässä.

Taulukko 6: Ensisijaiset 2 vuoden tehon tulokset – ITT- ja hormonireseptoripositiviset ryhmät, jotka olivat lopettaneet trastutsumabihoidon alle vuosi sitten

Muuttuja	Arvioitu 2 vuoden tapahtumattomien jaksojen yleisyys ¹ (%)		Riskitiheysuhde (95 %:n luottamusväli) ²	P-arvo ³
	Nerlynx (N = 1 420)	Lumelääke (N = 1 420)		
	ITT-potilaat			
Tauditon elossaolo invasiivisen syövän suhteen	94,2	91,9	0,67 (0,49, 0,91)	0,011
Tauditon elossaolo, mukaan lukien duktaalinen <i>in situ</i> -karsinooma	94,2	91,3	0,62 (0,46, 0,84)	0,002
Kaukoetäpesäkkeetön elossaolo	95,3	94,0	0,75 (0,53, 1,06)	0,110
Aika kaukoetäpesäkkeiden uusiutumiseen	95,5	94,2	0,74 (0,52, 1,06)	0,102
Uusiutuminen keskushermostossa	0,92	1,16	–	0,586

Muuttuja	Arvioitu 2 vuoden tapahtumattomien jaksojen yleisyys ¹ (%)		Riskitiheyssuhde (95 %:n luottamusväli) ²	P-arvo ³
Hormonireseptoriposiitivinen ryhmä, joka lopetti trastutsumabihoitoa alle vuosi sitten				
	Nerlynx (N = 671)	Lumelääke (N = 668)	Riskitiheyssuhde (95 %:n luottamusväli) ⁴	P-arvo ⁵
Tauditon elossaolo invasiivisen syövän suhteen	95,3	90,9	0,50 (0,31, 0,78)	0,003
Tauditon elossaolo, mukaan lukien duktaalinen <i>in situ</i> -karsinooma	95,3	90,1	0,45 (0,28, 0,71)	< 0,001
Kaukoetäpesäkkeiden elossaolo	96,1	93,0	0,53 (0,31, 0,88)	0,015
Aika kaukoetäpesäkkeiden uusiutumiseen	96,3	93,3	0,53 (0,30, 0,89)	0,018
Uusiutuminen keskushermostossa	0,34	1,01	–	0,189

¹ Tapahtumattomien jaksojen yleisyys (event-free rate) kaikissa päätetapahtumissa, lukuun ottamatta uusiutumista keskushermostossa, jonka osalta on ilmoitettu kumulatiivinen ilmaantuvuus.

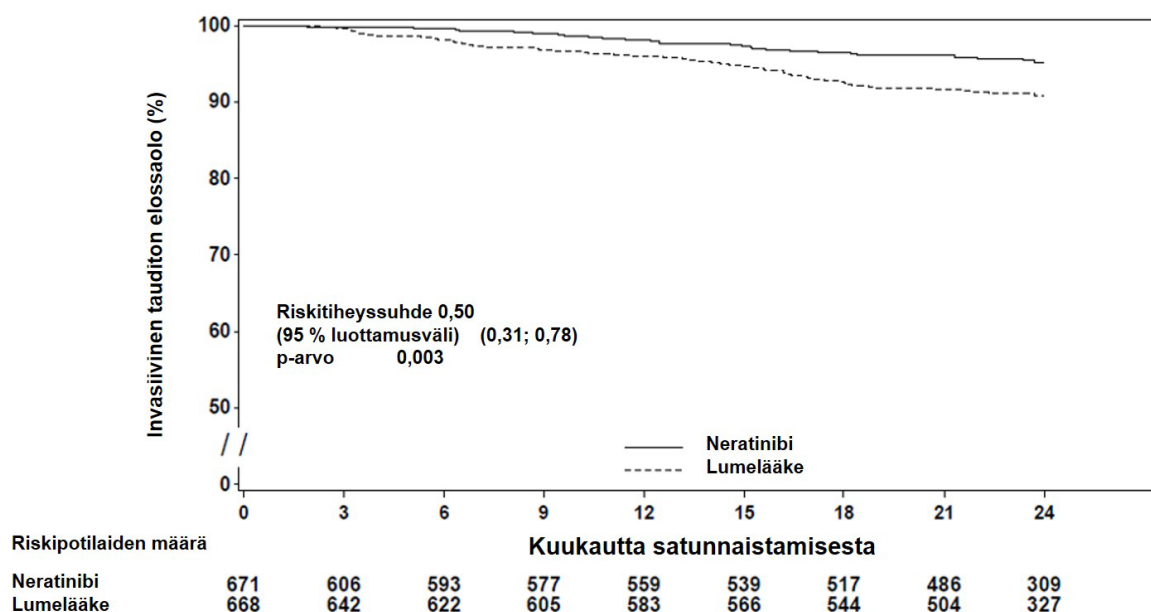
² Stratifioitu Coxin suhteellisten riskitiheyksien malli

³ Stratifioitu kaksisuuntainen logrank-testi kaikissa päätetapahtumissa, lukuun ottamatta uusiutumista keskushermostossa, johon sovellettiin Grayn menetelmää.

⁴ Stratifioitumaton Coxin suhteellisten riskitiheyksien malli

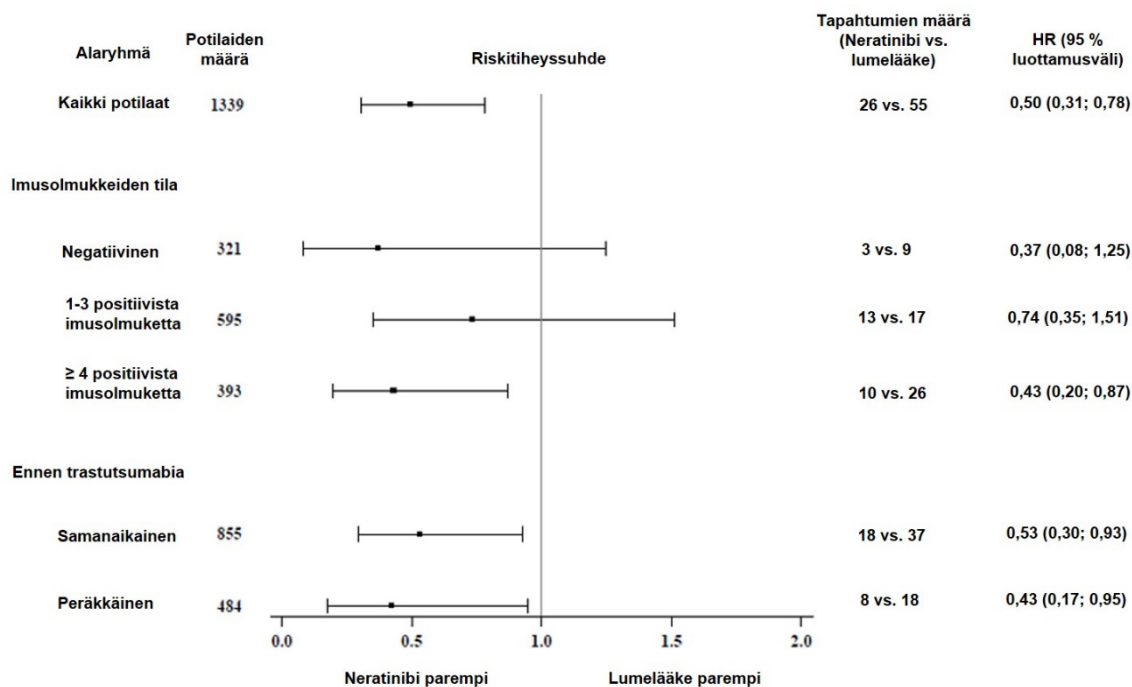
⁵ Stratifioitumaton kaksisuuntainen logrank-testi kaikissa päätetapahtumissa, lukuun ottamatta uusiutumista keskushermostossa, johon sovellettiin Grayn menetelmää.

Kuva 1: Invasiivisen taudittoman elossaolon Kaplan–Meierin käyrä – hormonireseptoriposiitivinen ryhmä, joka oli lopettanut trastutsumabihoitoa alle vuosi sitten



Nerlynxin suhteellinen hoidollinen hyöty ennalta määritellyissä alaryhmissä hormonireseptoriposiitivisilla potilailla, jotka olivat lopettaneet trastutsumabihoidon alle vuosi sitten, on esitetty kuvassa 2.

Kuva 2: Hormonireseptoriposiitiviset potilaat, jotka olivat lopettaneet trastutsumabihoidon alle vuosi sitten, invasiivinen tauditon elossaolo alaryhmittäin



Huomaa: Tuloksia potilailla (n = 30), joiden imusolmukkeiden tila oli tuntematon, ei näytetä, koska riskitiheysuhdetta ei kyetty määrittämään.

Riippumatta trastutsumabihoidosta kuluneesta ajasta hormonireseptorinegatiivisilla potilailla taudittoman elossaolon riskitiheysuhde invasiivisen syövän suhteen oli 2 vuoden kohdalla 0,94 (95 %:n luottamusväli [0,61, 1,46]). Tehoa ei ole osoitettu tässä ryhmässä.

Noin 75 prosenttia potilaista antoi uuden suostumuksen jatkettuun seurantaan, joka kesti yli 24 kuukautta. Puuttuvia tietoja sisältävät havainnot poistettiin viimeisenä arviointipäivänä. Nerlynxin hoidollinen hyöty lumelääkkeeseen verrattuna oli säilynyt viiden vuoden kohdalla, mutta vaikutuksen suuruutta ei pystytty arvioimaan luotettavasti.

Kokonaiselossaolon mediaaniseuranta-aika oli 8,06 vuotta ITT-ryhmässä, 8,03 vuotta neratinibiryhmässä ja 8,10 vuotta lumelääkeryhmässä. Yhteensä 1542 (54,3 %) potilasta seurattiin elossaolon suhteen vähintään 8 vuoden ajan; 746 (52,5 %) neratinibiryhmässä ja 796 (56,1 %) lumelääkeryhmässä. Kuolemantapausten määrä oli 264 (9,3 %), joista 127 (8,9 %) oli neratinibihoitoa saaneissa potilaryhmässä ja 137 (9,6 %) lumelääkehoitoa saaneissa potilasryhmässä.

Kokonaiselossaolo ei eronnut tilastollisesti merkitsevästi Nerlynx- ja lumelääkeryhmien välillä [HR 0,96 (95 %:n luottamusväli: 0,75, 1,22)] ITT-ryhmässä 8,06 vuoden mediaaniseuranta-ajan kohdalla.

Hormonireseptoriposiitivisilla potilailla, jotka olivat lopettaneet trastutsumabihoidon alle vuosi sitten, mediaaniseuranta-aika oli 8,0 vuotta neratinibiryhmässä ja 8,1 vuotta lumelääkeryhmässä. Yhteensä 1399 (47,1 %) potilasta seurattiin elossaolon suhteen vähintään 8 vuoden ajan; 671 (23,6 %) neratinibiryhmässä ja 668 (23,5 %) lumelääkeryhmässä. Tässä alaryhmässä kuolemantapausten määrä oli 55 (8,2 %) neratinibihoitoa saaneissa potilasryhmässä ja 68 (10,2 %) lumelääkehoitoa saaneissa potilasryhmässä [HR 0,83 (95 %:n luottamusväli: 0,58, 1,18)].

Pediatriset potilaat

Euroopan lääkevirasto on myöntänyt vapautuksen velvoitteesta toimittaa tutkimustulokset kaikissa pediatrisissa potilasryhmissä rintasyövän hoidossa.

5.2 Farmakokinetiikka

Massatasapainoa suun kautta annetun neratinibin 200 mg:n kerta-annoksen jälkeen tutkittiin kuudella terveellä koehenkilöllä.

Imeytyminen

Kun neratinibia annettiin 240 mg suun kautta, imeytyminen oli hidasta ja neratinibin huippupitoisuus plasmassa saavutettiin noin seitsemän tunnin kuluttua lääkkeen annosta. Ruoan kanssa otettuna neratinibin 240 mg kerta-annoksen jälkeen C_{max} -arvo oli noin 17 prosenttia ja AUC-arvoa noin 13 prosenttia suurempi verrattuna lääkkeen antoon paastotilassa. Rasvapitoisen aterian kanssa otettuna neratinibin 240 mg:n kerta-annoksen jälkeen sekä C_{max} -arvo että AUC-arvo oli noin 100 prosenttia suurempi. Massabalanssitutkimuksessa muuttumattoman neratinibin ja metaboliittien kokonaissaanto (virtsa ja ulosteet) osoittaa, että neratinibin imeytynyt osuus on vähintään 10 % ja todennäköisesti enemmän kuin 20 %. Lisäksi malleihin perustuvat ennustukset viittaavat siihen, että kaiken kaikkiaan suolistosta imeytyvä osuus (fa) on 26 %.

pH-arvo vaikuttaa neratinibin *in vitro* liukoisuuteen. Maha-suolikanavan pH-arvoa nostavat lääkehoidot saattavat heikentää neratinibin imeytymistä vähentäen siten systeemistä altistusta sille.

Jakautuminen

Neratinibin sitoutuminen ihmisen plasmaproteiineihin, mukaan lukien kovalenttinen sitoutuminen ihmisen seerumin albumiiniin (HSA), oli yli 98 prosenttia ja riippumaton testatusta neratinibipitoisuudesta. Neratinibi sitoutui pääasiallisesti HSA:han ja ihmisen happamaan alfa-1-glykoproteiiniin (AAG). Pääasiallisen metaboliitin (M6) sitoutuminen ihmisen plasmaproteiineihin oli yli 99 prosenttia ja riippumaton testatusta M6:n pitoisuudesta.

In vitro -kokeet osoittivat, että neratinibi on P-glykoproteiinin (Pgp) (ks. kohdat 4.2, 4.3, 4.4 ja 4.5) ja BCRP:n substraatti. *In vitro* -kokeet osoittivat, että neratinibi ja sen pääasiallinen metaboliitti M6 eivät ole maksan soluunoton kuljettajien OATP1B1*1a ja OATP1B3 substraatteja kliinisesti merkittävällä pitoisuudella.

Biotransformaatio

Neratinibi metaboloituu pääasiassa maksan mikrosomeissa CYP3A4:n kautta ja vähemmässä määrin flaviinimono-oksigenaasin (FMO) kautta.

Pääasiallisen metaboliitin profilointi ihmisen plasmassa viittaa siihen, että suun kautta annostelun jälkeen neratinibi metaboloituu oksidatiivisesti CYP3A4:n kautta. Kiertäviä metaboliitteja ovat neratinibi-pyridiini-n-oksidi (M3), N-desmetyyli-neratinibi (M6), neratinibi-dimetyyliamiini-n-oksidi (M7) sekä erittäin vähäisiä määriä hydroksyyli-neratinibi-n-oksidiä ja neratinibi-bis-n-oksidiä (M11). Neratinibi on huomattavin komponentti plasmassa, ja yksikään kiertävistä metaboliiteista (M2, M3, M6, M7 ja M11) ei ylitä 8 prosenttia neratinibin ja metaboliittien kokonaisaltistuksesta neratinibin suun kautta annon jälkeen. Neratinibin metaboliiteilla M3, M6, M7 ja M11 osoitettiin olevan neratinibia vastaava vaikutus sekä *in vitro* entsyymipohjaisissa (sitoutumismääritykset) että solupohjaisissa määrityksissä soluissa, jotka ilmensivät ERBB1:tä, ERBB2:ta (HER2) ja ERBB4:ää. Vakaan tilan altistusten perusteella neratinibi välittää valtaosan sen farmakologisesta aktiivisuudesta (73 %), metaboliitille M6 altistuminen käsittää siitä 20 %, metaboliitille M3 altistuminen 6 % sekä metaboliiteille M7 ja M11 altistuminen merkityksettömän osan (< 1 %).

Eliminaatio

Neratinibin kerta-annosten annon jälkeen neratinibin keskimääräinen ilmeinen puoliintumisaika plasmassa oli potilailla 17 tuntia.

Neratinibi erittyy pääasiassa ulosteen mukana

Kun annettiin 240 mg:n kerta-annos radioaktiivisesti merkittyä neratinibia oraaliliuoksena, annetusta annoksesta 95,5 prosenttia löytyi ulosteesta ja 0,96 prosenttia virtsasta.

Erittyminen oli nopeaa ja täydellistä. Suurin osa annoksesta saatiin talteen ulosteessa 48 tunnissa ja 96,5 % kokonaisradioaktiivisuudesta saatiin talteen ulosteessa ja virtsassa 8 päivän kuluttua. Muuttumaton neratinibi oli kaikista runsaimmin ulosteessa ja virtsassa esiintyvä muoto käsittäen 62,1 % ulosteessa ja virtsassa talteen kerätystä kokonaisannoksesta. Ulostessa runsaimmin esiintyvät metaboliitit olivat M6 (19,7 % annetusta annoksesta) sekä M2, M3 ja M7, joiden kaikkien osuus oli alle 10 % annetusta annoksesta.

Lääkeinteraktiot

CYP3A4-/Pgp-induktorin vaikutus neratinibiin

Kun annettiin samanaikaisesti 240 mg neratinibia ja toistuvia 600 mg:n annoksia rifampisiinia, joka on vahva CYP3A4-/Pgp-induktori, altistukset neratinibille vähenivät merkittävästi (C_{\max} -arvo väheni 76 prosenttia ja AUC-arvo 87 prosenttia) verrattuna neratinibin antoon yksin.

CYP3A4-/Pgp-estäjän vaikutus neratinibiin

Neratinibin 240 mg:n kerta-annos suun kautta otettuna yhdessä ketakonatsolin (400 mg kerran päivässä 5 päivän ajan) kanssa, joka on vahva CYP3A4-/Pgp-estäjä, lisäsi systeemistä altistusta neratinibille (C_{\max} -arvo kasvoi 3,2-kertaiseksi ja AUC-arvo 4,8-kertaiseksi) verrattuna neratinibin antoon yksin.

Malleihin perustuvat ennustukset viittasivat siihen, että neratinibin 240 mg:n kerta-annos suun kautta otettuna yhdessä flukonatsolin (200 mg kerran päivässä 8 päivän ajan) kanssa, joka on keskivahva CYP3A4-estäjä, lisäsi systeemistä altistusta neratinibille (C_{\max} -arvo kasvoi 1,3-kertaiseksi ja AUC-arvo 1,7-kertaiseksi) verrattuna neratinibin antoon yksin.

Malleihin perustuvat ennustukset viittasivat siihen, että neratinibin 240 mg:n kerta-annos suun kautta otettuna yhdessä verapamiilin (120 mg kaksi kertaa päivässä 8 päivän ajan) kanssa, joka on keskivahva CYP3A4-/Pgp-estäjä, lisäsi systeemistä altistusta neratinibille (C_{\max} -arvo kasvoi 3,0-kertaiseksi ja AUC-arvo 4,0-kertaiseksi) verrattuna neratinibin antoon yksin (ks. kohdat 4.2, 4.4 ja 4.5).

Mahalaukun pH-arvoa muuttavien lääkkeiden vaikutus neratinibiin

Kun lansopratsolia tai ranitidiinia (1 x 300 mg) annettiin samanaikaisesti neratinibin 240 mg kerta-annoksen kanssa terveillä vapaaehtoisilla, neratinibin altistus väheni noin 70 prosenttia lansopratsolia ja noin 50 prosenttia ranitidiinia annettaessa. Neratinibin AUC-arvoon kohdistuvan interaktion voimakkuus väheni 25 prosenttia, kun ranitidiini (2 x 150 mg) ajoitettiin otettavaksi 2 tuntia neratinibin ottamisen jälkeen (ks. kohdat 4.2, 4.4 ja 4.5).

Muiden lääkehoitojen vaikutukset neratinibiin

Neratinibilla ei havaittu olevan ilmeisiä kliinisesti merkittäviä lääke-lääkeinteraktioita, kun sitä annettiin samanaikaisesti kapesitabiinin, paklitakselin, trastutsumabin, vinorelbiinin tai ripulilääkkeiden (loperamidin) kanssa (ks. kohta 4.5).

Neratinibin vaikutus CYP-substraatteihin

Neratinibi ja metaboliitti M6 eivät ole tehokkaita suoria CYP1A2-, 2A6-, 2B6-, 2C8-, 2C9-, 2D6- tai 3A4-estäjiä, eikä aikariippuvaista estoa ole odotettavissa. Neratinibi ei indusoi CYP1A2:ta, 2B6:ta, 2C9:ää tai 3A4:ää.

Neratinibin vaikutus kuljettajaproteiineihin

Ihmisen sappisuolapumpun (BSEP) effluksikuljettajan toiminnan esto *in vitro* ei ollut kliinisesti merkittävää, kun ilmoitettu IC50-arvo oli > 10 μ M. Kun arvo oli 10 μ M, neratinibi näytti estävän rintasyövän resistenssiproteiinin (BCRP) effluksikuljettajan toimintaa, mikä voi olla kliinisesti merkittävää suolistossa saavutettavilla pitoisuuksilla (ks. kohta 4.5).

In vitro -kokeissa neratinibin osoitettiin olevan P-glykoproteiinieffluksikuljettajan estäjä, mikä vahvistettiin edelleen kliinisessä tutkimuksessa. Useat 240 mg:n annokset neratinibia suun kautta otettuina lisäävät digoksiinialtistusta (54 %:n kasvu C_{\max} -arvossa ja 32 %:n kasvu AUC-arvossa) vaikuttamatta sen munuaispuhdistumaan (ks. kohdat 4.4 ja 4.5).

Neratinibi ei estänyt soluunoton kuljettajaproteiinien OATP1B1*1a, OATP1B3, OAT1, OAT3 ja OCT2 toimintaa, kun ilmoitetut IC50-arvot olivat > 10 µM. Neratinibi esti soluunoton OCT1-kuljettajaproteiinin toimintaa, kun IC50-arvo oli 2,9 µM.

Erityisryhmät

Munuaisten vajaatoiminta

Farmokokineettisiä tutkimuksia ei ole tehty potilailla, joilla on munuaisten vajaatoiminta tai jotka saavat dialyysihoitoa. Populaatiofarmakokineettinen mallinnus osoitti, että kreatiniinipuhdistuma ei selittänyt eroja potilaiden välillä. Siksi annoksen muuttamista ei suositella potilailla, joilla on lievä tai keskivaikea munuaisten vajaatoiminta (ks. kohdat 4.2 ja 4.4).

Maksan vajaatoiminta

Neratinibi metaboloituu kattavasti maksassa. Koehenkilöillä, joilla oli vaikea olemassa oleva vajaatoiminta (Child-Pughin luokka C) ilman syöpää, neratinibin puhdistuma väheni 36 prosenttia ja altistus neratinibille lisääntyi noin kolminkertaiseksi terveisiin vapaaehtoisiin verrattuna (ks. kohdat 4.2 ja 4.3).

5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta

Seuraavia haittavaikutuksia ei ole todettu kliinisissä tutkimuksissa, mutta niitä on todettu koe-eläimillä, jotka ovat saaneet hoitoannoksia vastaavia määriä lääkeainetta. Siksi haitoilla voi olla kliinistä merkitystä.

Karsinogeneesi ja mutageneesi

Nerlynx ei ollut klastogeeninen tai mutageeninen genotoksisuuden vakiotestisarjassa.

Neratinibin metaboliitit M3, M6, M7 ja M11 olivat negatiivisia genotoksisuuden *in vitro* -vakiotestisarjassa.

Kuusi kuukautta kestäneen transgeenisillä (Tg.rasH2) hiirillä tehdyn karsinogeenisuuden tutkimuksen ja kaksi vuotta kestäneen rotilla tehdyn tutkimuksen tulokset eivät osoittaneet merkkejä karsinogeenisesta potentiaalista.

Lisääntymismyrkyllisyys

Kaniineilla ei havaittu vaikutuksia paritteluun tai kykyyn tulla raskaaksi, mutta alkio- ja sikiökuolleisuutta sekä sikiön rakenteellisia epämuodostumia (esim. kupumainen pää, aivokammioiden laajeneminen, epämuotoiset etuaukileet sekä laajentuneet etu- ja/tai taka-aukileet) havaittiin annoksilla, joita voidaan pitää kliinisesti merkittävänä.

Ympäristöön kohdistuvien riskien arviointi

Ympäristöön kohdistuvien riskien arviointitutkimukset ovat osoittaneet, että neratinibilla on ilmeinen potentiaali olla hitaasti hajoava, biokertyvä ja myrkyllinen ympäristölle (ks. kohta 6.6).

6. FARMASEUTTISET TIEDOT

6.1 Apuaineet

Tabletin ydin

Mannitoli (E421)

Mikrokiteinen selluloosa

Krospovidoni

Povidoni

Kolloidinen vedetön piidioksidi

Magnesiumstearaatti

Tabletin päällyste
Polyvinyylialkoholi
Titaanidioksidi (E171)
Makrogoli
Talkki
Punainen rautaoksidi (E172)

6.2 Yhteensopimattomuudet

Ei oleellinen.

6.3 Kestoaika

3 vuotta

6.4 Säilytys

Suojaa purkkia kosteudelta pitämällä se tiiviisti suljettuna.

Tämän lääkevalmisteen säilytyksessä ei tarvitse noudattaa erityisiä säilytyslämpötiloja.

6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoko (pakkauskoot)

Valkoinen pyöreä 60 ml:n purkki, joka on valmistettu suurtiheyspolyeteenistä (HDPE) ja jossa on polypropeenista valmistettu turvasuljin sekä foliotiiviste.

Jokaisessa purkissa on tablettien joukossa HDPE:stä valmistettu kuivatusainesäiliö, jossa on 1 g silikageeliä.

Yksi purkki sisältää 180 tablettia.

6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle

Tämä lääkevalmiste saattaa olla ympäristölle haitallinen (ks. kohta 5.3).

Käyttämätön lääkevalmiste tai jäte on hävitettävä paikallisten vaatimusten mukaisesti.

7. MYYNTILUVAN HALTIJA

PIERRE FABRE MEDICAMENT
Les Cauquillous
81500 Lavaur
Ranska

8. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

EU/1/18/1311/001

9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ /UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Myyntiluvan myöntämisen päivämäärä: 31. elokuuta 2018

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Lisätietoa tästä lääkevalmisteesta on Euroopan lääkeviraston verkkosivulla <http://www.ema.europa.eu>

LIITE II

- A. ERÄN VAPAUTTAMISESTA VASTAAVA VALMISTAJA**
- B. TOIMITTAMISEEN JA KÄYTTÖÖN LIITTYVÄT EHDOT
TAI RAJOITUKSET**
- C. MYYNTILUVAN MUUT EHDOT JA EDELLYTYKSET**
- D. EHDOT TAI RAJOITUKSET, JOTKA KOSKEVAT
LÄÄKEVALMISTEEN TURVALLISTA JA TEHOKASTA
KÄYTTÖÄ**

A. ERÄN VAPAUTTAMISESTA VASTAAVA VALMISTAJA

Erän vapauttamisesta vastaavan valmistajan nimi ja osoite

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

B. TOIMITTAMISEEN JA KÄYTTÖÖN LIITTYVÄT EHDOT TAI RAJOITUKSET

Reseptilääke, jonka määräämiseen liittyy rajoitus (ks. liite I: valmisteyhteenvedon kohta 4.2).

C. MYYNTILUVAN MUUT EHDOT JA EDELLYTYKSET

• Määräaikaiset turvallisuuskatsaukset

Tämän lääkevalmisteen osalta velvoitteet määräaikaisten turvallisuuskatsausten toimittamisesta on määritetty Euroopan unionin viitepäivämäärät (EURD) ja toimittamisvaatimukset sisältävässä luettelossa, josta on säädetty Direktiivin 2001/83/EC 107 c artiklan 7 kohdassa, ja kaikissa luettelon myöhemmissä päivityksissä, jotka on julkaistu Euroopan lääkeviraston verkkosivuilla.

Myyntiluvan haltijan tulee toimittaa tälle valmisteelle ensimmäinen määräaikainen turvallisuuskatsaus kuuden kuukauden kuluessa myyntiluvan myöntämisestä.

D. EHDOT TAI RAJOITUKSET, JOTKA KOSKEVAT LÄÄKEVALMISTEEN TURVALLISTA JA TEHOKASTA KÄYTTÖÄ

• Riskienhallintasuunnitelma (RMP)

Myyntiluvan haltijan on suoritettava vaaditut lääketurvatoimet ja interventiot myyntiluvan moduulissa 1.8.2 esitetyn sovitun riskienhallintasuunnitelman sekä mahdollisten sovitujen riskienhallintasuunnitelman myöhempien päivitysten mukaisesti.

Päivitetty RMP tulee toimittaa

- Euroopan lääkeviraston pyynnöstä
- kun riskienhallintajärjestelmää muutetaan, varsinkin kun saadaan uutta tietoa, joka saattaa johtaa hyöty-riskiprofilin merkittävään muutokseen, tai kun on saavutettu tärkeä tavoite (lääketurvatoiminnassa tai riskien minimoinnissa).

• Lisätoimenpiteet riskien minimoimiseksi

Ennen Nerlynxin tuomista kunkin jäsenvaltion markkinoille myyntiluvan haltijan on sovittava toimivaltaisen kansallisen viranomaisen kanssa perehdytysohjelman sisällöstä ja muodosta, mukaan lukien viestintävälineet, jakelutavat ja ohjelman muut mahdolliset näkökohdat.

Myyntiluvan haltijan on varmistettava, että kaikkien terveydenhuollon ammattilaisten, joiden odotetaan määräävän tai jakelevan Nerlynx-valmistetta, sekä kaikkien potilaiden tai hoitajien, joiden odotetaan käyttävän Nerlynx-valmistetta, saatavilla on seuraava perehdytyspaketti kaikissa jäsenvaltioissa, joissa Nerlynxiä markkinoidaan, tai että paketti toimitetaan kyseisille henkilöille:

- lääkärien perehdytysmateriaali
- potilastiedote.

Lääkärien perehdytysmateriaalin täytyy sisältää seuraavat:

- valmisteyhteenvedo
- terveydenhuollon ammattilaisten opas
- potilaiden perehdytysmateriaali.
 - **Terveydenhuollon ammattilaisten oppaan** täytyy sisältää seuraavat keskeiset tiedot:
- valmisteen nimi, vaikuttava aine ja valmisteen hyväksyty käyttöaihe
- oleelliset tiedot seuraavasta turvallisuuteen liittyvästä huolenaiheesta: maha-suolikanavan toksisuus (ripuli) (esim. vakavuus, vaikeusaste, yleisyys, aika ripulin puhkeamiseen, kesto sekä haittavaikutusten korjautuvuus soveltuvien osien)
- tiedot ryhmästä, jossa tähän turvallisuusseikkaan liittyvä riski on suurentunut
- keskeiset potilasneuvonnassa annettavat tiedot maha-suolikanavan toksisuuden ehkäisemisestä ja minimoinnista asianmukaisen seurannan ja hoidon avulla:
- ennalta ehkäisevä hoito ripulilääkkeellä
- ruokavalion muutokset
- annoksen muuttaminen (sekä ohjeet annoksen säätämisestä) tai hoidon keskeyttäminen
- tieto siitä, että perehdytysmateriaalin antaminen potilaille/hoitajille neuvonnan lopuksi on tärkeää
- huomautukset haittavaikutuksista ilmoittamisen tärkeydestä.
 - **Potilaiden perehdytysmateriaali**

Potilastietopakettin tulee sisältää seuraavaa:

- pakkausseloste
- potilaan/hoitajan hoito-opas
- hoitopäiväkirja.

Potilaan/hoitajan oppaan täytyy sisältää seuraavat keskeiset tiedot (selkeällä yleiskielellä)

- valmisteen nimi, vaikuttava aine ja valmisteen hyväksyty käyttöaihe
- keskeiset tiedot maha-suolikanavan toksisuudesta (ripuli) (esim. yksityiskohtaiset oireet ja löydökset sekä vakavuus, vaikeusaste, yleisyys, aika ripulin puhkeamiseen, kesto sekä riskit ja niiden seuraukset)
- keskeiset tiedot siitä, miten maha-suolikanavan toksisuutta voidaan ehkäistä ja minimoida asianmukaisella seurannalla (viittaus hoitopäiväkirjaan) ja hoidolla:
 - ennalta ehkäisevä hoito ripulilääkkeellä
 - ruokavalion muutokset
 - tilanteet, joissa on otettava yhteyttä terveydenhuollon ammattilaiseen, sekä yhteydenoton tärkeys annoksen säätämistä varten
- huomautukset pakkausselosteen lukemisen tärkeydestä
- huomautukset haittavaikutuksista ilmoittamisen tärkeydestä.

LIITE III

MYYNTIPÄÄLLYSMERKINNÄT JA PAKKAUSSELOSTE

A. MYYNTIPÄÄLLYSMERKINNÄT

**ULKOPAKKAUKSESSA JA SISÄPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT
MERKINNÄT**

PAHVIKOTELO JA PURKKI

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Nerlynx 40 mg kalvopäällysteiset tabletit
neratinibi

2. VAIKUTTAVA(T) AINE(ET)

Yksi kalvopäällysteinen tabletti sisältää neratinibimaleaattia määrän, joka vastaa 40 mg:aa neratinibia.

3. LUETTELO APUAINEISTA

4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ

180 tablettia

5. ANTOTAPA JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)

Lue pakkausseloste ennen käyttöä.
Suun kautta.

**6. ERITYISVAROITUS VALMISTEEN SÄILYTTÄMISESTÄ POISSA LASTEN
ULOTTUVILTA JA NÄKYVILTÄ**

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

7. MUU ERITYISVAROITUS (MUUT ERITYISVAROITUKSET), JOS TARPEEN

Kuivatusainetta ei saa niellä.

8. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

EXP

9. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTEET

Pidä purkki tiiviisti suljettuna. Herkkä kosteudelle.

10. ERITYISET VAROTOIMET KÄYTTÄMÄTTÖMIEN LÄÄKEVALMISTEIDEN TAI NIISTÄ PERÄISIN OLEVAN JÄTEMATERIAALIN HÄVITTÄMISEKSI, JOS TARPEEN

Käyttämätön lääkevalmiste tai jäte on hävitettävä paikallisten vaatimusten mukaisesti.

11. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE

PIERRE FABRE MEDICAMENT
Les Cauquillous
81500 Lavaur
Ranska

12. MYYNTILUVAN NUMERO

EU/1/18/1311/001

13. ERÄNUMERO

Lot

14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU

15. KÄYTTÖOHJEET

16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLA

Pahvikotelo:
nerlynx 40 mg

17. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – 2D-VIIVAKOODI

Pahvikotelo:
2D-viivakoodi, joka sisältää yksilöllisen tunniste.

18. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – LUETTAVISSA OLEVAT TIEDOT

Pahvikotelo:
PC
SN
NN

B. PAKKAUSSELOSTE

Pakkausseloste: Tietoa potilaalle

Nerlynx 40 mg kalvopäällysteiset tabletit neratinibi

▼ Tähän lääkevalmisteeseen kohdistuu lisäseuranta. Tällä tavalla voidaan havaita nopeasti turvallisuutta koskevaa uutta tietoa. Voit auttaa ilmoittamalla kaikista mahdollisesti saamistasi haittavaikutuksista. Ks. kohdan 4 lopusta, miten haittavaikutuksista ilmoitetaan.

Lue tämä pakkausseloste huolellisesti ennen kuin aloitat tämän lääkkeen ottamisen, sillä se sisältää sinulle tärkeitä tietoja.

- Säilytä tämä pakkausseloste. Voit tarvita sitä myöhemmin.
- Jos sinulla on kysyttävää, käänny lääkärin tai apteekkihenkilökunnan puoleen.
- Tämä lääke on määrätty vain sinulle eikä sitä pidä antaa muiden käyttöön. Se voi aiheuttaa haittaa muille, vaikka heillä olisikin samanlaiset oireet kuin sinulla.
- Jos havaitset haittavaikutuksia, kerro niistä lääkärille tai apteekkihenkilökunnalle. Tämä koskee myös sellaisia mahdollisia haittavaikutuksia, joita ei ole mainittu tässä pakkausselosteessa. Ks. kohta 4.

Tässä pakkausselosteessa kerrotaan:

1. Mitä Nerlynx on ja mihin sitä käytetään
2. Mitä sinun on tiedettävä, ennen kuin otat Nerlynx-valmistetta
3. Miten Nerlynx-valmistetta otetaan
4. Mahdolliset haittavaikutukset
5. Nerlynx-valmisteen säilyttäminen
6. Pakkauksen sisältö ja muuta tietoa

1. Mitä Nerlynx on ja mihin sitä käytetään

Mitä Nerlynx on

Nerlynxin vaikuttava aine on neratinibi. Se kuuluu lääkkeiden ryhmään nimeltä tyrosiinikinaasin estäjät. Sillä estetään syöpäsolujen toimintaa ja hoidetaan rintasyöpää.

Mihin Nerlynxiä käytetään

Nerlynxillä hoidetaan varhaisvaiheen rintasyöpää sairastavia potilaita seuraavissa tilanteissa:

- syöpä on hormonireseptori (HR) -positiivinen ja epidermaalisen kasvutekijän reseptori 2 (HER2) -positiivinen ja
- syöpää on aiemmin hoidettu toisella lääkkeellä nimeltä trastutsumabi.

HER2-reseptori on proteiini, jota esiintyy solujen pinnalla elimistössä. Se auttaa kontrolloimaan terveiden rintasolujen kasvua. Kun rintasyöpä on HER2-positiivinen, syöpäsolujen pinnalla on runsas määrä HER2-reseptoreita. Tällöin syöpäsolujen jakautuminen ja kasvu nopeutuu.

Hormonireseptorit ovat myös proteiineja, joita ilmentyy solujen sisällä tietyissä kudoksissa. Estrogeenit ja progesteroni sitoutuvat näihin proteiineihin ja säätelevät solun toimintaa. Kun rintasyöpä on HR-positiivinen, estrogeenit ja/tai progesteroni voivat edistää syöpäsolujen jakautumista ja kasvua.

Ennen Nerlynxin käyttöä on testattava, onko sairastamasi syöpä HR-positiivinen ja HER2-positiivinen. Lisäksi sinun on täytynyt saada aikaisemmin trastutsumabihoitoa.

Miten Nerlynx vaikuttaa

Nerlynx estää HER2-reseptorien toimintaa syöpäsoluissa. Tämä auttaa ehkäisemään solujen jakautumista ja kasvua.

2. Mitä sinun on tiedettävä, ennen kuin otat Nerlynx-valmistetta

Älä käytä Nerlynx-valmistetta,

- jos olet allerginen neratinibille tai tämän lääkkeen jollekin muulle aineelle (lueteltu kohdassa 6)
- jos sinulla on vaikea-asteinen maksaongelma
- jos käytät rifampisiinia (tuberkuloosilääke)
- jos käytät karbamatsepiinia tai fenytoiinia (epilepsialääkkeitä)
- jos käytät mäkikuismaa (masennuksen hoitoon käytettävä rohdosvalmiste).

Varoitukset ja varotoimet

Keskustele lääkärin tai apteekkihenkilökunnan kanssa ennen kuin otat Nerlynx-valmistetta.

Ripulilääkitys on aloitettava Nerlynx-hoidon aloituksen yhteydessä

Nerlynx voi aiheuttaa ripulia hoidon alussa. Sinun tulee ottaa ripulilääkettä, jotta ripuli ei pahenisi vaikeaksi ja jotta elimistösi ei kuivuisi Nerlynx-hoidon aikana.

Kokeet ja testit maksaongelmien varalta

Nerlynx saattaa muuttaa maksan toimintaa. Tällaiset muutokset näkyvät verikokeissa. Lääkäri määrää verikokeita ennen Nerlynx-hoidon aloittamista ja sen aikana. Lääkäri lopettaa Nerlynx-hoidon, jos maksakokeissa ilmenee vakavia ongelmia.

Lapset ja nuoret

Ei saa käyttää alle 18-vuotiailla lapsilla. Nerlynxin turvallisuutta ja tehoa ei ole tutkittu tässä ikäryhmässä.

Muut lääkevalmisteet ja Nerlynx

Kerro lääkärille tai apteekkihenkilökunnalle, jos parhaillaan otat tai olet äskettäin ottanut tai saatat ottaa muita lääkkeitä. Nerlynx saattaa vaikuttaa muiden lääkkeiden toimintaan. Lisäksi muut lääkkeet saattavat vaikuttaa Nerlynxin toimintaan.

Kerro lääkärille tai apteekkihenkilökunnalle erityisesti, jos käytät jotakin seuraavista lääkkeistä:

- rifampisiini (tuberkuloosilääke)
- karbamatsepiini, fenobarbitaali tai fenytoiini (kohtaus-/epilepsialääkkeitä)
- mäkikuuma (masennuksen hoitoon käytettävä rohdosvalmiste)
- ketokonatsoli, vorikonatsoli, itrakonatsoli tai flukonatsoli (sienilääkkeitä)
- erytromysiini tai klaritromysiini (bakteeri-infektioiden hoitoon käytettäviä lääkkeitä)
- proteaasinestäjät (viruslääkkeitä)
- nefatsodoni (masennuksen hoitoon käytettävä lääke)
- diltiatseemi tai verapamiili (korkean verenpaineen ja rintakivun hoitoon käytettäviä lääkkeitä)
- dabigatraani tai digoksiini (sydänlääke)
- rosuvastatiini (korkean kolesterolin hoitoon käytettävä lääke)
- irinotekaani (suolistosyövän hoitoon käytettävä lääke)
- sulfasalatsiini (tulehduksellisten suolistosairauksien hoitoon käytettävä lääke)
- vatsaongelmiin tarkoitetut lääkkeet, kuten esimerkiksi:
 - lansopratsolia, omepratsolia ja muita vastaavia lääkkeitä (protonipumpun estäjiä) ei suositella
 - ranitidiinia, simetidiiniä ja muita vastaavia lääkkeitä (H₂-reseptorien antagonistteja). Neratinibi tulee ottaa 10 tuntia H₂-reseptorien antagonisttien ottamisen jälkeen tai vähintään 2 tuntia ennen seuraavaa annosta H₂-reseptorien antagonistteja
 - haponestoläläkkeet – näiden lääkkeiden ja Nerlynxin ottamisen välillä on oltava vähintään kolme tuntia.

Jos jokin edellä mainituista seikoista koskee sinua (tai olet epävarma asiasta), keskustele lääkärin tai apteekkihenkilökunnan kanssa, ennen kuin otat Nerlynxiä.

Nerlynx ruuan ja juoman kanssa

Greippien tai granaattimenoiden nauttiminen on kiellettyä Nerlynx-hoidon aikana. Tämä koskee hedelmiä, mehua ja ravintolisä, jotka saattavat sisältää niitä. Näillä hedelmillä voi olla yhteisvaikutuksia Nerlynxin kanssa, ja se saattaa vaikuttaa lääkkeen toimintaan.

Raskaus

Jos olet raskaana, lääkäri arvioi lääkkeen mahdollisen hyödyn sinulle ja sikiölle koituvan riskin ennen tämän lääkkeen määräämistä. Jos tulet raskaaksi hoidon aikana, lääkäri arvioi hoidon jatkamisen mahdollisen hyödyn sinulle ja sikiölle koituvan riskin.

Ehkäisy

Naisten, jotka voivat tulla raskaaksi, on käytettävä tehokasta ehkäisyä sekä estemenetelmää:

- Nerlynx-hoidon aikana ja
- kuukausi hoidon päättymisen jälkeen.

Miesten on käytettävä tehokasta estemenetelmää, kuten kondomia:

- Nerlynx-hoidon aikana ja
- kolme kuukautta hoidon päättymisen jälkeen.

Imetys

Kerro lääkärille ennen Nerlynxin ottamista, jos imetät tai aiot imettää, sillä pieniä määriä lääkettä saattaa kulkeutua rintamaitoon. Lääkäri keskustelee kanssasi Nerlynxin hyödyistä ja riskeistä imettämisen aikana.

Ajaminen ja koneiden käyttö

Nerlynx-valmisteella on vähäinen tai kohtalainen vaikutus ajokykyyn ja koneidenkäyttökykyyn. Nerlynxin haittavaikutukset (esim. ripulista johtuva kuivuminen ja huimaus, väsyminen ja pyörtyminen) voivat heikentää kykyä suorittaa arviointikykyä tai motorisia tai kognitiivisia taitoja vaativia tehtäviä.

3. Miten Nerlynx-valmistetta otetaan

Ota tätä lääkettä juuri siten kuin lääkäri on määrännyt. Tarkista ohjeet lääkäriltä tai apteekista, jos olet epävarma.

Miten paljon Nerlynxiä otetaan

Nerlynxin suositeltu annos on kuusi tablettia kerran päivässä (yhteensä 240 mg).

- Ota tabletit ruoan kanssa. Tabletteja ei saa murskata tai liuottaa. Kuivatusainetta ei saa niellä.
- Ota tabletit veden kera suunnilleen samaan aikaan joka päivä, mieluiten aamuisin.

Hoito kestää yhden vuoden.

Ripulilääkitys on aloitettava Nerlynx-hoidon aloituksen yhteydessä

Nerlynx voi aiheuttaa ripulia hoidon alussa, ellei ripulia ehkäistä tai hoideta ripulilääkkeellä. Ripulia ilmenee yleensä Nerlynx-hoidon alussa. Se voi olla vakavaa ja aiheuttaa kuivumista.

- Aloita ripulilääkitys ensimmäisen Nerlynx-annoksen yhteydessä.
- Lääkäri kertoo, miten ripulilääkettä otetaan.
- Jatka ripulilääkkeen ottamista Nerlynx-hoidon ensimmäisen tai kahden ensimmäisen kuukauden ajan. Lääkäri kertoo, jos ripulilääkitystä on tarpeen jatkaa kahden ensimmäisen kuukauden jälkeen.
- Lääkäri kertoo myös, jos Nerlynx-annosta on tarpeen muuttaa ripulin vuoksi.

Jos otat enemmän Nerlynx-valmistetta kuin sinun pitäisi, hakeudu heti lääkäriin tai sairaalaan. Ota lääkepakkaus mukaan.

Joitakin Nerlynxin yliannostuksesta johtuvia haittavaikutuksia ovat ripuli, pahoinvointi, oksentelu ja kuivuminen.

Jos unohdat ottaa Nerlynx-valmistetta

- Jos unohdat ottaa annoksen, ota seuraava annos vasta seuraavana päivänä.
- Älä ota kaksinkertaista annosta korvataksesi unohtuneen annoksen.

Jos lopetat Nerlynx-valmisteen käytön

- Älä lopeta Nerlynxin käyttöä keskustelematta siitä ensin lääkärin kanssa.

Jos sinulla on kysymyksiä tämän lääkkeen käytöstä, käänny lääkärin tai apteekkikihenkilökunnan puoleen.

4. Mahdolliset haittavaikutukset

Kuten kaikki lääkkeet, tämäkin lääke voi aiheuttaa haittavaikutuksia. Kaikki eivät kuitenkaan niitä saa. Tätä lääkettä käytettäessä voi esiintyä seuraavia haittavaikutuksia:

Ripuli

Nerlynx voi aiheuttaa ripulia hoidon alussa, ellei ripulia ehkäistä tai ilmaantumista vähennetä ripulilääkkeillä. Ripuli saattaa olla vakavaa, ja elimistösi voi kuivua. Tietoa Nerlynx-hoidon aikana käytettävästä ripulilääkityksestä on kohdassa 3.

Keskustele lääkärin kanssa seuraavissa tilanteissa:

- Sinulla on ripuli, joka ei hellitä. Lääkäri voi antaa ripulin hoito-ohjeita.
- Ripuli aiheuttaa huimausta tai heikotusta. Voit myös lähteä saman tien sairaalaan.

Maksaongelmat

Nerlynx saattaa muuttaa maksan toimintaa. Tällaiset muutokset näkyvät verikokeissa. Sinulla saattaa esiintyä maksaongelmien oireita (esim. keltainen iho ja/tai keltaiset silmät, tumma virtsa tai vaalea uloste). Lääkäri määrää verikokeita ennen Nerlynx-hoidon aloittamista ja sen aikana. Lääkäri lopettaa Nerlynx-hoidon, jos maksatesteissä ilmenee vakavia ongelmia.

Muut haittavaikutukset:

Kerro lääkärille tai apteekkikihenkilökunnalle, jos huomaat jonkin seuraavista haittavaikutuksista:

Hyvin yleiset: saattaa esiintyä useammalla kuin yhdellä potilaalla kymmenestä

- ripuli
- vatsakipu, pahoinvointi tai oksentelu, heikentynyt ruokahalu
- kuiva tai tulehtunut suu, mukaan lukien rakkulat ja haavaumat suussa
- ihottuma
- lihaskouristukset
- kova väsymys

Yleiset: saattaa esiintyä enintään yhdellä potilaalla kymmenestä

- polttelu virtsatessa sekä tihentynyt ja pakottava virtsaamisen tarve (nämä voivat olla virtsatieinfektion oireita)
- nestehukka
- pyörtyminen
- nenäverenvuoto
- lievät mahavaivat
- suun kuivuminen
- muutokset maksan testituloksissa

- kynsiongelmat, kuten kynsien halkeaminen tai kynsien värin muutos
- kuiva iho, mukaan lukien ihon halkeileminen
- muutokset munuaisten testituloksissa
- laihtuminen

Melko harvinaiset: saattaa esiintyä enintään yhdellä potilaalla 100:sta

- munuaisten vajaatoiminta
- muutokset maksan testituloksissa (veren bilirubiinipitoisuuden nousu)

Kerro lääkärille tai apteekkihenkilökunnalle, jos huomaat jonkin edellä mainituista haittavaikutuksista.

Haittavaikutuksista ilmoittaminen

Jos havaitset haittavaikutuksia, kerro niistä lääkärille tai apteekkihenkilökunnalle. Tämä koskee myös sellaisia mahdollisia haittavaikutuksia, joita ei ole mainittu tässä pakkausselosteessa. Voit ilmoittaa haittavaikutuksista myös suoraan [liitteessä V](#) luetellun kansallisen ilmoitusjärjestelmän kautta. Ilmoittamalla haittavaikutuksista voit auttaa saamaan enemmän tietoa tämän lääkevalmisteen turvallisuudesta.

5. Nerlynx-valmisteen säilyttäminen

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

Älä käytä tätä lääkettä purkissa ja kotelossa mainitun viimeisen käyttöpäivämäärän ("EXP") jälkeen. Viimeinen käyttöpäivämäärä tarkoittaa kuukauden viimeistä päivää.

Suojaa purkkia kosteudelta pitämällä se tiiviisti suljettuna.

Tämän lääkevalmisteen säilytyksessä ei tarvitse noudattaa erityisiä säilytyslämpötiloja.

Älä käytä Nerlynxiä, jos huomaat merkkejä pakkauksen vaurioitumisesta tai luvattomasta käsittelystä (esim. sisätiiviste on rikkoutunut).

Lääkkeitä ei pidä heittää viemäriin eikä hävittää talousjätteiden mukana. Kysy käyttämättömien lääkkeiden hävittämisestä apteekista. Näin menetellen suojelet luontoa.

6. Pakkauksen sisältö ja muuta tietoa

Mitä Nerlynx sisältää

- Vaikuttava aine on neratinibi. Yksi kalvopäällysteinen tabletti sisältää neratinibimaleaattia määrän, joka vastaa 40 mg:aa neratinibia.
- Muut aineet ovat:
 - Tabletin ydin: mannitoli (E421), mikrokiteinen selluloosa, krospovidoni, povidoni, kolloidinen vedetön piidioksidi, magnesiumstearaatti
 - Tabletin päällyste: polyvinyylialkoholi, titaanidioksidi (E171), makrogoli, talkki, punainen rautaoksidi (E172)

Lääkevalmisteen kuvaus ja pakkauskoko (-koot)

Kalvopäällysteiset tabletit ovat punaisia ja soikeita. Toisella puolella on merkintä "W104" ja toinen puoli on sileä.

Kalvopäällysteiset Nerlynx-tabletit on pakattu valkoiseen pyöreään purkkiin, joka on valmistettu suurtiheyspolyeteenistä (HDPE) ja jossa on polypropeenista valmistettu turvasuljin sekä luvattomalta käsittelyltä suojaava folioteiviste. Yksi purkki sisältää 180 kalvopäällysteistä tablettia.

Jokaisessa purkissa on tablettien joukossa HDPE:stä valmistettu kuivatusainesäiliö, jossa on 1 g silikageeliä. Kuivatusainetta ei saa niellä.

Myyntiluvan haltija

PIERRE FABRE MEDICAMENT
Les Cauquillous
81500 Lavaur
Ranska

Valmistaja

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

Tämä pakkausseloste on tarkistettu viimeksi

Muut tiedonlähteet

Lisätietoa tästä lääkevalmisteesta on saatavilla Euroopan lääkeviraston verkkosivulla
<http://www.ema.europa.eu>.
