

I PIELIKUMS
ZĀĻU APRAKSTS

▼ Šīm zālēm tiek piemērota papildu uzraudzība. Tādējādi būs iespējams ātri identificēt jaunāko informāciju par šo zāļu drošumu. Veselības aprūpes speciālisti tiek lūgti ziņot par jebkādam iespējamām nevēlamām blakusparādībām. Skatīt 4.8. apakšpunktu par to, kā ziņot par nevēlamām blakusparādībām.

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Nerlynx 40 mg apvalkotās tabletes

2. KVALITATĪVAIS UN KVANTITATĪVAIS SASTĀVS

Katra apvalkotā tablete satur neratiniba maleātu, kas atbilst 40 mg neratiniba (*neratinibum*).

Pilnu palīgvielu sarakstu skatīt 6.1. apakšpunktā.

3. ZĀĻU FORMA

Apvalkotā tablete.

Ovālas formas sarkana apvalkotā tablete ar iespaidumu W104 vienā pusē. Tabletes izmēri ir 10,5 mm x 4,3 mm, biezums 3,1 mm.

4. KLĪNISKĀ INFORMĀCIJA

4.1. Terapeitiskās indikācijas

Zāles Nerlynx ir indicētas pagarinātajai adjuvantai terapijai pieaugušiem pacientiem, kuriem ir agrīnās stadijas hormonu receptoru pozitīvs HER2 pārmērīgas ekspresijas/amplicifēts krūts vēzis un kuri pabeidza trastuzumaba adjuvantu terapiju mazāk nekā pirms viena gada.

4.2. Devas un lietošanas veids

Terapija ar Nerlynx ir jāuzsāk un jāuzrauga ārstam, kam ir pieredze pretvēža zāļu lietošanā.

Devas

Nerlynx ieteicamā deva ir 240 mg (sešas 40 mg tabletes) iekšķīgi vienu reizi dienā nepārtraukti viena gada garumā. Nerlynx ir jālieto ēdienreizes laikā, vēlams no rīta. Terapija pacientiem ir jāuzsāk viena gada laikā pēc trastuzumaba terapijas pabeigšanas.

Devu pielāgošana blakusparādību gadījumā

Nerlynx devas ir ieteicams pielāgot atbilstoši individuālam drošumam un zāļu panesamībai. Dažu blakusparādību ārstēšanai var būt jāpārtrauc devu lietošana un/vai jāsamazina devas, kā norādīts 1. tabulā, 2. tabulā, 3. tabulā, un 4. tabulā.

Terapija ar Nerlynx jāpārtrauc pacientiem:

- kuriem nevar atjaunot 0. vai 1. pakāpi no toksicitātes, kas saistīta ar ārstēšanu;
- kuriem toksicitātes rezultātā terapija ir aizkavēta vairāk nekā par 3 nedēļām;
- kuri nevar panest 120 mg dienā.

Citās klīniskajās situācijās devas var tikt pielāgotas atbilstoši klīniskajām indikācijām (piemēram, atbilstoši nepanesamai toksicitātei, pastāvīgām 2. pakāpes blakusparādībām utt.).

1. tabula. Nerlynx devu pielāgošana blakusparādību gadījumā

Devas līmenis	Nerlynx deva
Ieteicamā sākumdeva	240 mg dienā
Pirmais devas samazinājums	200 mg dienā
Otrais devas samazinājums	160 mg dienā
Trešais devas samazinājums	120 mg dienā

2. tabula. Nerlynx devu pielāgošana un terapija – vispārīga toksicitāte*

Toksicitātes nopietnība [†]	Darbība
3. pakāpe	Jāpārtrauc Nerlynx lietošana, līdz 3 nedēļu laikā pēc terapijas pārtraukšanas atkal tiek sasniegta 0 vai 1. pakāpe vai sākotnējais stāvoklis. Pēc tam jāatsāk lietot nākamo zemāko Nerlynx devu. Ja 3 nedēļu laikā neizdodas sasniegt pakāpi, kas zemāka par 3. pakāpi, pilnībā jāpārtrauc Nerlynx lietošana.
4. pakāpe	Pilnībā jāpārtrauc Nerlynx lietošana.

* 3. tabulā un 4. tabulā tālāk skatīt, kā ārstēt caureju un hepatotoksicitāti.

† Atbilstoši CTCAE v4.0

Devu pielāgošana caurejas gadījumā

Caurejas ārstēšanas gadījumā ir jālieto pareiza pretcaurejas zāļu deva, jāmaina uzturs un atbilstoši jāpielāgo Nerlynx deva. 3. tabulā ir sniegtas norādes par Nerlynx devas pielāgošanu caurejas ārstēšanas gadījumā.

3. tabula. Devu pielāgošana caurejas gadījumā

Caurejas smagums*	Darbība
<ul style="list-style-type: none"> 1. pakāpes caureja [par < 4 vēdera izejas reizēm dienā vairāk, salīdzinot ar sākotnējo stāvokli] 2. pakāpes caureja [par 4-6 vēdera izejas reizēm dienā vairāk, salīdzinot ar sākotnējo stāvokli], kas ilgst līdz 5 dienām 3. pakāpes caureja [par ≥ 7 vēdera izejas reizēm dienā vairāk, salīdzinot ar sākotnējo stāvokli; nesaturēšana; indicēta hospitalizācija; ierobežota spēja parūpēties par sevi], kas ilgst 2 vai mazāk dienu 	<ul style="list-style-type: none"> Jāpielāgo pretcaurejas zāļu deva Jāmaina uzturs Jāuzņem aptuveni 2 l šķidruma, lai neizraisītu dehidratāciju Līdzko atkal tiek sasniegta 0 vai 1. pakāpe vai sākotnējais stāvoklis, jāapsver katrā nākamajā Nerlynx lietošanas reizē profilaktiski lietot pretcaurejas zāles (skatīt 4.4. apakšpunktu).
<ul style="list-style-type: none"> Jebkura pakāpe ar komplikācijām[†] 2. pakāpes caureja, kas ilgst 5 dienas vai ilgāk[‡] 3. pakāpes caureja, kas ilgst no 2 dienām līdz 3 nedēļām[‡] 	<ul style="list-style-type: none"> Jāpārtrauc Nerlynx lietošana Jāmaina uzturs Jāuzņem aptuveni 2 l šķidruma, lai neizraisītu dehidratāciju Ja vienas nedēļas laikā vai ātrāk caureja samazinās līdz 0. vai 1. pakāpei, jāatsāk lietot iepriekšējā Nerlynx deva. Ja caureja samazinās līdz 0. vai 1. pakāpei ilgāk nekā vienas nedēļas laikā, terapija jāturpina ar samazinātu Nerlynx devu (skatīt 1. tabulu). Līdzko atkal tiek sasniegta 0 vai 1. pakāpe vai sākotnējais stāvoklis, jāapsver katrā nākamajā Nerlynx lietošanas reizē profilaktiski lietot pretcaurejas zāles (skatīt 4.4. apakšpunktu). Ja 3. pakāpes caureja saglabājas ilgāk par 3 nedēļām, pilnībā jāpārtrauc Nerlynx lietošana.

Caurejas smagums*	Darbība
<ul style="list-style-type: none"> 4. pakāpes caureja [dzīvību apdraudošas sekas; indicēta neatliekama medicīniska iejaukšanās] 	<ul style="list-style-type: none"> Pilnībā jāpārtrauc Nerlynx lietošana
<ul style="list-style-type: none"> Lietojot 120 mg dienā, notiek caurejas recidīvs uz 2. pakāpi vai augstāku 	<ul style="list-style-type: none"> Pilnībā jāpārtrauc Nerlynx lietošana

* Atbilstoši CTCAE v4.0

† Komplikācijas ir dehidratācija, drudzis, hipotensija, nieru mazspēja, 3. pakāpes vai 4. pakāpes neitropēnija

‡ Neskatoties uz optimālās medicīnas terapijas izmantošanu

Devu pielāgošana hepatotoksicitātes gadījumā

4. tabulā ir sniegtas norādes par Nerlynx devas pielāgošanu aknu toksicitātes gadījumā. (skatīt 4.4. apakšpunktu).

4. tabula. Devu pielāgošana hepatotoksicitātes gadījumā

Hepatotoksicitātes nopietnība*	Darbība
<ul style="list-style-type: none"> 3. pakāpes ALT līmenis (>5–20 x ULN) VAI <ul style="list-style-type: none"> 3. pakāpes bilirubīna līmenis (>3–10 x ULN) 	<ul style="list-style-type: none"> Jāpārtrauc Nerlynx lietošana, līdz tiek sasniegta 0 vai 1. pakāpe Jānovērtē citi cēloņi Ja 0 vai 1. pakāpe tiek sasniegta 3 nedēļu laikā, jāatsāk lietot nākamā zemākā Nerlynx deva. Ja, neskatoties uz vienu devas samazinājumu, atkārtoti tiek uzrādīts 3. pakāpes ALT vai bilirubīna līmenis, pilnībā jāpārtrauc Nerlynx lietošana. Ja 3. pakāpes hepatotoksicitāte saglabājas ilgāk par 3 nedēļām, pilnībā jāpārtrauc Nerlynx lietošana
<ul style="list-style-type: none"> 4. pakāpes ALT līmenis (>20 x ULN) VAI <ul style="list-style-type: none"> 4. pakāpes bilirubīna līmenis (>10 x ULN) 	<ul style="list-style-type: none"> Pilnībā jāpārtrauc Nerlynx lietošana Jānovērtē citi cēloņi

ULN = normāla līmeņa augstākā robežvērtība; ALT = alanīna aminotransferāze

* Atbilstoši CTCAE v4.0

Aizmirstā deva

Aizmirstās devas nedrīkst lietot, un terapija jāturpina ar nākamā plānoto dienas devu (skatīt 4.9. apakšpunktu).

Greipfrūti un granātāboli

Neratinība lietošana kopā ar greipfrūtiem vai granātāboliem/greipfrūtu vai granātābolu sulu nav ieteicama (skatīt 4.4. apakšpunktu un 4.5. apakšpunktu).

CYP3A4/P-gp inhibitoru lietošana

Ja nevar izvairīties no inhibitora lietošanas, samaziniet Nerlynx devu:

- līdz 40 mg (viena 40 mg tablete), ko lieto vienu reizi dienā ar spēcīgu CYP3A4/P-gp inhibitoru.
- līdz 40 mg (viena tablete), ko lieto vienu reizi dienā kopā ar vidēji spēcīgu CYP3A4/P-gp inhibitoru. Ja šī deva tiek labi panesta, palielināt līdz 80 mg vismaz vienu nedēļu, pēc tam līdz 120 mg vismaz 1 nedēļu un līdz 160 mg, kā maksimālo dienas devu. Pacienti rūpīgi jāuzrauga, it īpaši attiecībā uz iedarbību uz kuņģa-zarnu traktu, tai skaitā caureju un hepatotoksicitāti.

Kad spēcīgas vai vidēji spēcīgs CYP3A4/P-gp inhibitors vairs netiek lietots, atsāciet lietot iepriekšējo Nerlynx 240 mg devu (skatīt 4.4. apakšpunktu, 4.5. apakšpunktu un 5.2. apakšpunktu).

H₂ receptoru antagonisti un antacīdi

Ja tiek lietoti H₂ receptoru antagonisti, Nerlynx ir jālieto vismaz 2 stundas pirms un 10 stundas pēc H₂ receptoru antagonistu lietošanas. Starp Nerlynx devas un antacīda devas lietošanu ir jāietur vismaz 3 stundu intervāls (skatīt 4.4. apakšpunktu, 4.5. apakšpunktu un 5.2. apakšpunktu).

Īpašas populācijas

Pacienti ar nieru darbības traucējumiem

Pacientiem ar viegliem līdz vidēji smagiem nieru darbības traucējumiem deva nav jāpielāgo. Zāles Nerlynx nav pēfītas pacientiem ar smagiem nieru darbības traucējumiem, tostarp pacientiem, kuriem veic dialīzi. Nav ieteicams šīs zāles lietot pacientiem ar smagiem nieru darbības traucējumiem vai pacientiem, kuriem veic dialīzi (skatīt 5.2. apakšpunktu).

Pacienti ar aknu darbības traucējumiem

Pacientiem ar Čailda-Pjū (Child Pugh) klasifikācijas A vai B grupas aknu darbības traucējumiem (viegli līdz vidēji smagi) deva nav jāpielāgo (skatīt 5.2. apakšpunktu).

Gados vecāki cilvēki

Devas pielāgošana nav nepieciešama. Nav datu par ≥ 85 gadu veciem pacientiem.

Pediātriskā populācija

Nerlynx nav atbilstīga lietojuma pediātriskā populācijā krūts vēža indikācijā.

Lietošanas veids

Nerlynx ir paredzētas iekšķīgai lietošanai. Tabletes ir jānorij veselā veidā, vēlams uzdzert ūdeni; tās nedrīkst sasmalcināt un izšķīdināt; tās jālieto ēdienreizes laikā, vēlams no rīta (skatīt 5.2. apakšpunktu).

4.3. Kontrindikācijas

Paaugstināta jutība pret aktīvo vielu vai jebkuru no 6.1. apakšpunktā uzskaitītajām palīgvielām.

Lietošana vienlaicīgi ar šādām zālēm, kas ir spēcīgi citohroma P450 izoformas CYP3A4/P-gp induktori, piemēram (skatīt 4.5. apakšpunktu un 5.2. apakšpunktu):

- karbamazepīns, fenitoīns (pretepilepsijas līdzekļi);
- asinszāle (*Hypericum perforatum*) (ārstniecības augu preparāts);
- rifampicīns (pretmikobaktēriju līdzeklis).

Smagi aknu darbības traucējumi (Čailda-Pjū klasifikācijas C grupa) (skatīt 5.2. apakšpunktu).

4.4. Īpaši brīdinājumi un piesardzība lietošanā

Caureja

Ir ziņots par caureju terapijas ar Nerlynx laikā (skatīt 4.2. apakšpunktu un 4.8. apakšpunktu). Caureja var būt smaga, un tās laikā var rasties dehidratācija.

Parasti caureja rodas agrīni pirmajā vai otrajā terapijas ar Nerlynx nedēļā un var atkārtoties.

Pacientiem ir jānorāda ar pirmo Nerlynx devu uzsākt profilaktisku pretcaurejas zāļu lietošanu un terapijas ar Nerlynx pirmajos divos mēnešos regulāri lietot pretcaurejas zāles, titrējot devu atbilstoši 1–2 vēdera izejām dienā.

Gados vecāki cilvēki

Gados vecākiem pacientiem (≥ 65 gadi) pastāv lielāks nieru mazspējas un dehidratācijas risks, kas var būt caurejas komplikācija, un šie pacienti ir rūpīgi jāuzrauga.

Pacienti ar nozīmīgiem hroniskiem kuņģa-zarnu trakta traucējumiem

Pivotālajā pētījumā netika iekļauti pacienti ar nozīmīgiem hroniskiem kuņģa-zarnu trakta traucējumiem, kuru galvenais simptoms ir caureja; šie pacienti ir rūpīgi jāuzrauga.

Nieru darbības traucējumi

Pacientiem ar nieru darbības traucējumiem pastāv lielāks dehidratācijas komplikāciju risks, ja rodas caureja, un šie pacienti ir rūpīgi jāuzrauga (skatīt 4.2. apakšpunktu un 5.2. apakšpunktu).

Aknu darbība

Pacientiem, kas ārstēti ar Nerlynx, ir ziņots par hepatotoksicitāti. Aknu darbības analīzes, iekļaujot alanīna aminotransferāzes (ALT), aspartātaminotransferāzes (AST) un kopējā bilirubīna rādītāju, ir jāveic un jāpārbauda 1. nedēļā, pēc tam reizi mēnesī pirmos 3 mēnešus un tad ik pēc 6 nedēļām, kamēr notiek terapija vai kad tas ir klīniski indicēts (skatīt 4.2. apakšpunktu).

Pacientiem, kam rodas ≥ 3 . pakāpes caureja, kad nepieciešama intravenoza rehidratācijas terapija, vai kuriem ir hepatotoksicitātes pazīmes, piemēram, nespēka palielināšanās, slikta dūša, vemšana, dzelte, sāpes vai jutīgums labajā augšējā kvadrantā, drudzis, izsitumi vai eozinofīlija, ir jānovērtē aknu darbības rādītāju izmaiņas. Hepatotoksicitātes novērtēšanas laikā ir arī jāapkopo frakcionēta bilirubīna un protrombīna laiks.

Sirds kreisā kambara darbība

Sirds kreisā kambara darbības traucējumi ir saistīti ar HER2 inhibīciju. Zāles Nerlynx nav pētītas pacientiem ar sirds kreisā kambara izsviedes frakcijas (KKIF) līmeni, kas zemāks par apakšējo robežvērtību, vai ar nozīmīgām sirds slimībām anamnēzē. Pacientiem ar zināmiem sirds riska faktoriem veiciet sirds uzraudzību, tostarp KKIF novērtējumu, kā klīniski indicēts.

Protonu sūkņu inhibitori, H₂ receptoru antagonisti un antacīdi

Zāles, kas palielina kuņģa-zarnu trakta pH līmeni, var samazināt neratiniba uzsūkšanos, tādējādi samazinot tā sistēmisko iedarbību. Nav ieteicama lietošana vienlaicīgi ar protonu sūkņu inhibitoriem (PSI) (skatīt 4.5. apakšpunktu un 5.2. apakšpunktu).

Gadījumā, ja tiek lietoti H₂ receptoru antagonisti vai antacīdi, jāpielāgo lietošanas veids (skatīt 4.2. apakšpunktu, 4.5. apakšpunktu un 5.2. apakšpunktu).

Grūtniecība

Neratinibs var nodarīt kaitējumu auglim, ja to lieto grūtniece (skatīt 4.6. apakšpunktu).

Ādas un zemādas audu bojājumi

Nerlynx ir saistīts ar ādas un zemādas audu bojājumiem. Pacienti ar simptomātiskiem ādas un zemādas audu bojājumiem ir rūpīgi jāuzrauga (skatīt 4.8. apakšpunktu).

Vienlaicīga terapija ar CYP3A4 un P-gp inhibitoriem

Nav ieteicama vienlaicīga terapija ar spēcīgiem vai vidēji spēcīgiem CYP3A4 un P-gp inhibitoriem, jo pastāv palielinātas neratiniba iedarbības risks. Ja nevar izvairīties no inhibitoru lietošanas, jāpielāgo Nerlynx deva (skatīt 4.2. apakšpunktu, 4.5. apakšpunktu un 5.2. apakšpunktu).

Terapijas ar Nerlynx laikā nedrīkst lietot greipfrūtu vai granātābolu sulu (skatīt 4.2. apakšpunktu un 4.5. apakšpunktu).

Vienlaicīga terapija ar vidēji spēcīgiem CYP3A4 un P-gp induktoriem

Nav ieteicama vienlaicīga terapija ar vidēji spēcīgiem CYP3A4 un P-gp induktoriem, jo var rasties neratiniba efektivitātes zudums (skatīt 4.5. apakšpunktu un 5.2. apakšpunktu).

Vienlaicīga terapija ar P-gp substrātiem

Pacienti, kuri vienlaicīgi tiek ārstēti ar šaura terapeitiskā indeksa zālēm, kuru uzsūkšanās procesā kuņģa-zarnu traktā ir iesaistīti P-gp transportieri, ir rūpīgi jāuzrauga (skatīt 4.5. apakšpunktu un 5.2. apakšpunktu).

4.5. Mijiedarbība ar citām zālēm un citi mijiedarbības veidi

Cītu vielu ietekme uz neratinību

Neratinibs galvenokārt tiek metabolizēts ar CYP3A4 starpniecību un ir P-gp_substrāts.

CYP3A4/P-gp induktori

Klīniskais pētījums liecina, ka vienlaicīga spēcīgu CYP3A4/P-gp induktoru lietošana būtiski samazina neratinība iedarbību, tādēļ neratinība un spēcīgu CYP3A4/P-gp induktoru vienlaicīga lietošana ir kontrindicēta (piemēram, spēcīgi induktori: fenitoīns, karbamazepīns, rifampicīns vai augu izcelsmes preparāti, kas satur asinszāli (*Hypericum perforatum*)). Nav ieteicama neratinība vienlaicīga lietošana ar vidēji spēcīgiem CYP3A4/P-gp induktoriem, jo arī var rasties efektivitātes zudums (piemēram, vidēji spēcīgi induktori: bosentāns, efavirens, etravirīns, fenobarbitāls, primidons, deksametazons) (skatīt 4.3. apakšpunktu un 5.2. apakšpunktu).

CYP3A4/P-gp inhibitori

Klīniskais pētījums un uz modeļiem balstītas prognozes liecina, ka vienlaicīga spēcīgu vai vidēji spēcīgu CYP3A4/P-gp inhibitoru lietošana būtiski palielina neratinība sistēmisko iedarbību, tādēļ nav ieteicama neratinība un spēcīgu vai vidēji spēcīgu CYP3A4/P-gp inhibitoru vienlaicīga lietošana (piemēram, spēcīgi inhibitori: atazanavīrs, indinavīrs, nefazodons, nelfinavīrs, ritonavīrs, sahinavīrs, lopinavīrs, ketokonazols, itrakonazols, klaritromicīns, troleandomicīns, vorikonazols un kobicistats; vidēji spēcīgi inhibitori: ciprofloksacīns, ciklosporīns, diltiazēms, flukonazols, eritromicīns, fluvoksamīns un verapamils). Ja nevar izvairīties no inhibitora lietošanas, jāpielāgo Nerlynx deva (skatīt 4.2. apakšpunktu, 4.4. apakšpunktu un 5.2. apakšpunktu).

Arī greipfrūti/granātāboli vai greipfrūtu/granātābolu sula var palielināt neratinība koncentrāciju plazmā, tāpēc ir jāizvairās no to lietošanas (skatīt 4.2. apakšpunktu un 4.4. apakšpunktu).

Protonu sūkņu inhibitori, H₂ receptoru antagonisti un antacīdi

Neratinība šķīdība *in vitro* ir atkarīga no pH. Lietošana vienlaicīgi ar vielām, kas palielina pH līmeni kuņģī, var samazināt neratinība uzsūkšanos, tādējādi samazinot tā sistēmisko iedarbību. Nav ieteicama lietošana vienlaicīgi ar protonu sūkņu inhibitoriem (PSI) (piemēram, omeprazolu vai lansoprazolu) (skatīt 4.4. apakšpunktu un 5.2. apakšpunktu).

Nerlynx ir jālieto vismaz 2 stundas pirms un 10 stundas pēc H₂ receptoru antagonista lietošanas (skatīt 4.2. apakšpunktu, 4.4. apakšpunktu un 5.2. apakšpunktu).

Starp Nerlynx devas un antacīda devas lietošanu ir jāietur vismaz 3 stundu intervāls (skatīt 4.2. apakšpunktu, 4.4. apakšpunktu un 5.2. apakšpunktu).

Pretcaurejas līdzeklis loperamīds

Klīniskajā pētījumā tika pierādīts, ka nav klīniski nozīmīgu atšķirību attiecībā uz neratinība iedarbību pētāmajām personām, lietojot to vienlaicīgi ar loperamīdu vai bez tā (skatīt 5.2. apakšpunktu).

Neratinība ietekme uz citām vielām

Hormonālie kontracepcijas līdzekļi

Šobrīd nav zināms, vai Nerlynx samazina sistēmisko hormonālo kontracepcijas līdzekļu iedarbību. Tāpēc sievietēm, kuras lieto sistēmiskos hormonālos kontracepcijas līdzekļus papildus ir jālieto kontracepcijas barjermetode (skatīt 4.6. apakšpunktu).

P-glikoproteīnu izvades transportieri

In-vitro pētījumos pierādīts, ka neratinibs ir P-glikoproteīnu (P-gp) izvades transportieru inhibitors. Tas apstiprināts klīniskā pētījumā, izmantojot digoksīnu kā parauga substrātu, kā rezultātā C_{max} un AUC vērtības palielinājās par attiecīgi 54% un 32%. Šī iedarbība varētu būt klīniski nozīmīga pacientiem, kuri vienlaicīgi tiek ārstēti ar šaura terapeitiskā indeksa zālēm, kuru uzsūkšanās procesā kuņģa-zarnu traktā ir iesaistīti P-gp transportieri (piemēram, digoksīns, kolhicīns, dabigatrans, fenitoīns, statīni, ciklosporīns, everolims, sirolims, takrolims). Pacienti ir rūpīgi jāuzrauga (skatīt

4.4. apakšpunktu un 5.2. apakšpunktu).

Krūts vēža rezistences olbaltumvielu izvades transportieri

Kā norādīts *in vitro* pētījumos, neratinibs var kavēt krūts vēža rezistences olbaltumvielas (breast cancer resistance protein, BCRP) zarnu traktā. Nav veikts klīniskais pētījums ar BCRP substrātiem. Tā kā neratiniba lietošana vienlaicīgi ar BCRP substrātiem var palielināt to iedarbību, pacienti, kuri tiek ārstēti ar BCRP substrātiem (piemēram, rosuvastatīnu, sulfasalazīnu un irinotekānu), ir rūpīgi jāuzrauga (skatīt 5.2. apakšpunktu).

4.6. Fertilitāte, grūtniecība un barošana ar krūti

Sievietes reproduktīvā vecumā/kontracepcija sievietēm un vīriešiem

Ņemot vērā no dzīvniekiem iegūtās atradnes, neratinibs var nodarīt kaitējumu auglim, ja to lieto grūtnieces. Sievietēm ir jāizvairās no grūtniecības Nerlynx lietošanas laikā un 1 mēnesi pēc terapijas pabeigšanas. Tāpēc sievietēm reproduktīvā vecumā ir jālieto ļoti efektīvi kontracepcijas līdzekļi Nerlynx lietošanas laikā un 1 mēnesi pēc terapijas pabeigšanas.

Šobrīd nav zināms, vai neratinibs var samazināt sistēmisko hormonālo kontracepcijas līdzekļu iedarbību, un tāpēc sievietēm, kuras lieto sistēmiskos hormonālos kontracepcijas līdzekļus, papildus jālieto kontracepcijas barjermetode.

Terapijas laikā un 3 mēnešus pēc terapijas pabeigšanas vīriešiem ir jālieto kontracepcijas barjermetode.

Grūtniecība

Nav datu par Nerlynx lietošanu grūtniecēm. Pētījumos ar dzīvniekiem ir uzrādīta embriofetālā mirstība un augļu morfoloģiskās patoloģijas (skatīt 5.3. apakšpunktu). Potenciālais risks cilvēkiem nav zināms. Nerlynx nedrīkst lietot grūtniecības laikā, ja vien sievietes veselības stāvoklim nav nepieciešama terapija ar neratinību.

Ja neratinibs tiek lietots grūtniecības laikā vai terapijas ar Nerlynx laikā pacientei iestājas grūtniecība, paciente ir jāinformē par potenciālo risku auglim.

Barošana ar krūti

Nav zināms, vai neratinibs nonāk mātes pienā. Nevar izslēgt risku zīdaiņiem, kurus baro ar krūti. Lēmums pārtraukt barošanu ar krūti vai pārtraukt terapiju ar Nerlynx jāpieņem, izvērtējot Nerlynx svarīgumu mātei un krūts barošanas ieguvumu bērnam.

Fertilitāte

Nav veikti fertilitātes pētījumi sievietēm vai vīriešiem. Netika novērotas nozīmīgas žurku tēviņu un mātišu fertilitātes rādītāju izmaiņas, palielinot devu līdz 12 mg/kg/dienā (skatīt 5.3. apakšpunktu).

4.7. Ietekme uz spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus

Nerlynx maz vai mēreni ietekmē spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus. Ir ziņots par nogurumu, reiboni, dehidratāciju un ģīboni kā blakusparādībām, kas saistītas ar neratiniba lietošanu. Novērtējot pacienta spēju veikt uzdevumus, kad nepieciešamas lemsšanas, motorās vai kognitīvās prasmes, ir jāņem vērā pacienta klīniskais stāvoklis.

4.8. Nevēlamās blakusparādības

Drošuma profila kopsavilkums

Visbiežākās jebkādas pakāpes blakusparādības bija caureja (93,6 %), slikta dūša (42,5 %), nogurums (27,3 %), vemšana (26,8 %), sāpes vēderā (22,7 %), izsitumi (15,4 %), apetītes trūkums (13,7 %), sāpes vēdera augšdaļā (13,2 %), stomatīts (11,2 %) un muskuļu spazmas (10,0 %).

Visbiežākās 3.–4. pakāpes blakusparādības bija caureja (3. pakāpe, 36,9 % un 4. pakāpe, 0,2 %) un vemšana (3. pakāpe, 3,4 % un 4. pakāpe, 0,1 %).

Blakusparādības, par kurām ziņots kā par nopietnām, bija caureja (1,9 %), vemšana (1,3 %), dehidratācija (1,1 %), slikta dūša (0,5 %), paaugstināts alanīna aminotransferāzes līmenis (0,4%), paaugstināts aspartātaminotransferāzes līmenis (0,4 %), sāpes vēderā (0,3 %), nogurums (0,3 %) un apetītes trūkums (0,2 %).

Nevēlamo blakusparādību saraksts tabulas veidā

Tabulā tālāk ir uzskaitītas blakusparādības, kas novērotas neratinība lietošanas laikā, novērtējot apkopotos datus par 1710 pacientiem.

Biežuma klasifikācijai ir izmantoti MedDRA biežuma apzīmējumi un orgānu sistēmas klasifikācijas datubāze.

Ļoti bieži ($\geq 1/10$)

Bieži ($\geq 1/100$ līdz $< 1/10$)

Retāk ($\geq 1/1000$ līdz $< 1/100$)

Reti ($\geq 1/10\ 000$ līdz $< 1/1000$)

Ļoti reti ($< 1/10\ 000$)

Nav zināms (nevar noteikt pēc pieejamajiem datiem)

Katrā sastopamības biežuma grupā nevēlamās blakusparādības ir norādītas to nopietnības samazinājuma secībā.

5. tabula. Nerlynx monoterapijas izraisītas blakusparādības krūts vēža pētījumos

Orgānu sistēmas klasifikācija	Biežums	Blakusparādība
Infekcijas un infestācijas	Bieži	Urīnceļu infekcija
Vielmaiņas un uztura traucējumi	Ļoti bieži	Apetītes trūkums
	Bieži	Dehidratācija
Elpošanas sistēmas traucējumi, krūškurvja un videnes slimības	Bieži	Deguna asiņošana
Kuņģa-zarnu trakta traucējumi	Ļoti bieži	Caureja, vemšana, slikta dūša, sāpes vēderā, sāpes vēdera augšdaļā un stomatīts ¹
	Bieži	Vēdera uzpūšanās, sausa mute un dispepsija
Aknu un/vai žults izvades sistēmas traucējumi	Bieži	Paaugstināts alanīnaminotransferāzes līmenis, paaugstināts aspartātaminotransferāzes līmenis
	Retāk	Paaugstināts bilirubīna līmenis asinīs
Ādas un zemādas audu bojājumi	Ļoti bieži	Izsitumi ²
	Bieži	Nagu bojājumi ³ , ādas plīsumi un sausa āda
Skeleta-muskuļu un saistaudu sistēmas bojājumi	Ļoti bieži	Muskuļu spazmas
Nieru un urīnizvades sistēmas traucējumi	Bieži	Paaugstināts kreatinīna līmenis asinīs
	Retāk	Nieru mazspēja
Vispārēji traucējumi un reakcijas ievadīšanas vietā	Ļoti bieži	Nespēks
Izmeklējumi	Bieži	Svara zudums

¹ Ietver stomatītu, aftozu stomatītu, mutes dobuma čūlas, pūslīšu veidošanos mutes gļotādā un gļotādu iekaisumu.

² Ietver izsitumus, eritematozus izsitumus, folikulāros izsitumus, ģeneralizētus izsitumus, niezošus izsitumus un pustulozus izsitumus.

³ Ietver nagu bojājumus, paronihiju, onihoklāzi un nagu krāsas izmaiņas.

Atsevišķu nevēlamo blakusparādību apraksts

Caureja

94,6 % no 1660 pacientiem, kuri ārstēti ar Nerlynx monoterapiju bez profilaktiskas loperamīda lietošanas, bija vismaz 1 caurejas gadījums. 37,5 % pacientu, kuri lietoja Nerlynx, tika ziņots par 3. pakāpes caureju. 0,2 % pacientu bija 4. pakāpes caureja. 1,9 % pacientu, kuri lietoja Nerlynx, tika hospitalizēti caurejas dēļ.

Parasti caureja radās pirmā terapijas mēneša laikā; 83,6 % pacientu ziņoja par šo toksicitāti pirmajā nedēļā, 46,9 % – otrajā nedēļā, 40,2 % – trešajā nedēļā, 43,2 % – ceturtajā nedēļā (mediānais laiks līdz pirmajam caurejas gadījumam bija 2 dienas).

Jebkuras pakāpes caurejas atsevišķā gadījuma mediānais ilgums bija 2 dienas. Jebkuras pakāpes caurejas mediānais kumulatīvais ilgums bija 59 dienas, un 3. pakāpes caurejas mediānais kumulatīvais ilgums bija 5 dienas.

Caureja bija arī visbiežākā blakusparādība, kuras dēļ terapija tika pārtraukta, 14,4 % pacientu, kas tika ārstēti ar Nerlynx bez profilaktiskas loperamīda lietošanas, pārtrauca terapiju caurejas dēļ. 24,7% pacientu, kuri lietoja Nerlynx, tika samazināta deva.

Izsitumi

Nerlynx monoterapijas grupā 16,7 % pacientu bija izsitumi. 1. pakāpes un 2. pakāpes izsitumi bija 13,3 % un attiecīgi 2,9 %, bet 0,4 % pacientu, kuri lietoja Nerlynx, bija 3. pakāpes izsitumi.

Nagu bojājumi

Nerlynx monoterapijas grupā 7,8 % pacientu bija nagu bojājumi. 1. pakāpes un 2. pakāpes nagu bojājumi bija 6,2 % un attiecīgi 1,4 %. 0,2 % pacientu, kuri lietoja Nerlynx, bija 3. pakāpes nagu bojājumi.

0,6 % pacientu, kuri lietoja Nerlynx un kuriem bija izsitumi un nagu bojājumi, pārtrauca terapiju.

Hepatotoksicitāte

Par nevēlamām ar aknu darbības traucējumiem saistītām blakusparādībām III fāzes pivotālajā pētījumā ExteNET (3004) tika ziņots biežāk Nerlynx grupā salīdzinājumā ar placebo grupu (12,4 % pret 6,6 %) galvenokārt paaugstinātā alanīna aminotransferāzes (ALT) līmeņa (8,5 % pret 3,2 %), paaugstinātā aspartātaminotransferāzes (AST) līmeņa (7,4 % pret 3,3 %) un paaugstinātā sārmainās fosfatāzes līmeņa asinīs (2,1 % pret 1,1 %) dēļ. Par 3. pakāpes blakusparādībām tika ziņots 1,6 % un attiecīgi 0,5 % pacientu, kas tika ārstēti ar Nerlynx un placebo, un par 4. pakāpes blakusparādībām tika ziņots attiecīgi 0,2 % un 0,1 % pacientu. Par 3. pakāpes paaugstinātu ALT līmeni tika ziņots 1,1 % un attiecīgi 0,2 % pacientu, kas tika ārstēti ar Nerlynx un placebo, un par 4. pakāpes paaugstinātu ALT līmeni tika ziņots attiecīgi 0,2 % un 0,0 % pacientu. Par 3. pakāpes paaugstinātu AST līmeni tika ziņots 0,5 % un attiecīgi 0,3 % pacientu, kas tika ārstēti ar Nerlynx un placebo, un par 4. pakāpes paaugstinātu AST līmeni tika ziņots attiecīgi 0,2 % un 0,0 % pacientu. Netika ziņots par paaugstinātu bilirubīna līmeņa asinīs 3. pakāpes vai 4. pakāpes nevēlamām blakusparādībām.

Citas īpašas populācijas

Gados vecāki cilvēki

III fāzes pivotālajā pētījumā ExteNET (3004) vidējais vecums bija 52 gadi Nerlynx grupā, 1236 pacienti bija < 65 gadus veci, 172 bija ≥ 65 gadus veci, no tiem 25 bija 75 gadus veci vai vecāki.

Vecuma grupā ≥65 gadi terapija nevēlamu blakusparādību dēļ tika pārtraukta biežāk nekā vecuma grupā < 65 gadi; Nerlynx grupā attiecīgā procentuālā vērtība attiecīgi bija 44,8 % salīdzinājumā ar 25,2 %.

Nopietnu blakusparādību biežums Nerlynx grupā salīdzinājumā ar placebo grupu bija 7,0 % pret 5,7 % (< 65 gadi) un 9,9 % pret 8,1 % (≥ 65 gadi). Visbiežāk ziņotās nopietnās blakusparādības vecuma grupā ≥ 65 gadi bija vemšana (2,3 %), caureja (1,7 %), dehidratācija (1,2 %) un nieru mazspēja (1,2 %).

Terapijas laikā radušās nevēlamās blakusparādības, kā rezultātā bija nepieciešama hospitalizācija, Nerlynx grupā un placebo grupā bija 6,3 % pret 4,9 % vecuma grupā < 65 gadi un 8,7 % pret 8,1 % vecuma grupā ≥ 65 gadi.

Rases ietekme

III fāzes pivotālajā pētījumā ExteNET (3004) ārstēšanas izraisīto nevēlamo blakusparādību (ĀINB) biežums orgānu sistēmas klasifikācijas (OSK) ādas un zemādas audu bojājumi dzeltenās rases pacientiem, kas ārstēti ar Nerlynx, bija augstāks nekā baltās rases pacientiem (56,4 % pret 34,5 %), bet salīdzināms placebo pacientiem (24,9 % pret 22,8 %). Apkopotajos drošuma datos par 1710 pacientiem, kas ārstēti ar Nerlynx monoterapiju, uzrādīja lielāku dermatoloģiskās toksicitātes sastopamību dzeltenās rases pacientiem (57,1 %) salīdzinājumā ar baltās rases pacientiem (34,6 %).

Apkopoto drošuma datu analīzē orgānu sistēmas klasifikācijā ādas un zemādas audu bojājumi dzeltenās rases pacientiem vairumam ārstēšanas izraisīto nevēlamo blakusparādību bija 1. pakāpe (43,3 %) un 2. pakāpe (12,3 %); bet baltās rases pacientiem 1. pakāpes un 2. pakāpes biežums bija 25,6 % un attiecīgi 7,8 %. 3. pakāpes gadījumu biežums bija līdzīgs starp dzeltenās rases pacientiem un baltās rases pacientiem (1,6 % pret 1,0 %). Nebija atšķirības starp smagu nevēlamo blakusparādību biežumu OSK ādas bojājumiem dzeltenās rases un baltās rases apakšgrupām. Visbiežākās ārstēšanas izraisītās nevēlamās blakusparādības OSK ādas bojājumiem, kas radās biežāk dzeltenās rases pacientiem nekā baltās rases pacientiem, bija izsitumi (29,4 % pret 13,5 %), palmāri-plantāras eritrodizestēzijas sindroms (9,9 % pret 1,0 %) un aknei līdzīgs dermatīts (6,0 % pret 1,0 %).

Ziņošana par iespējamām nevēlamām blakusparādībām

Ir svarīgi ziņot par iespējamām nevēlamām blakusparādībām pēc zāļu reģistrācijas. Tādējādi zāļu ieguvuma/riska attiecība tiek nepārtraukti uzraudzīta. Veselības aprūpes speciālisti tiek lūgti ziņot par jebkādam iespējamām nevēlamām blakusparādībām, izmantojot [V pielikumā](#) minēto nacionālās ziņošanas sistēmas kontaktinformāciju.

4.9. Pārdozēšana

Nav specifiska antidota, un nav zināms par hemodialīzes ieguvumu Nerlynx pārdozēšanas gadījumā. Pārdozēšanas gadījumā zāļu lietošana ir jāpārtrauc un jāveic vispārīgi atbalsta pasākumi.

Klīniskā pētījuma apstākļos nevēlamās blakusparādības, kas bija saistītas ar pārdozēšanu, visbiežāk bija caureja ar sliktu dūšu vai bez tās, vemšana un dehidratācija.

Devas paaugstināšanas pētījumā veseliem brīvprātīgajiem tika dotas atsevišķas iekšķīgi lietojamas Nerlynx devas līdz 800 mg. Kuņģa-zarnu trakta traucējumu (caurejas, sāpju vēderā, sliktas dūšas un vemšanas) biežums un nopietnība bija saistīta ar devu. Klīniskajos pētījumos nav dota atsevišķa Nerlynx deva, kas lielāka par 800 mg.

5. FARMAKOLOĢISKĀS ĪPAŠĪBAS

5.1. Farmakodinamiskās īpašības

Farmakoterapeitiskā grupa: pretaudzēju līdzekļi, citi pretaudzēju līdzekļi, proteīnkināzes inhibitori, ATĶ kods L01XE45

Darbības mehānisms

Neratinibs ir neatgriezenisks paneritroblastozes leukēmijas vīrusu onkogēna homologa (ERBB) tirozīnkināzes inhibitors (TKI), kas bloķē mitogēniskā augšanas faktora signāla pārraidi caur kovalentu, augstu afinitāti, kas saistās pie šādu 3 epidermālo augšanas faktoru receptoru (EGFR) ATP piesaistes vietas: EGFR (kodēts ar ERBB1), HER2 (kodēts ar ERBB2) un HER4 (kodēts ar ERBB4) vai to aktīvie heterodimēri ar HER3 (kodēti ar ERBB3). Tas izraisa šo augšanu veicinošo ceļu ilgstošu inhibēšanu HER2 amplificēta vai pārmērīgas ekspresijas, vai HER2 mutanta krūts vēža gadījumā. Neratinibs piesaistās pie HER2 receptora, samazina EGFR un HER2 autofosforelācijas, lejupejošā MAPK un AKT signalizēšanas ceļus un iedarbīgi kavē audzēja šūnu proliferāciju *in vitro*. Neratinibs kavē EGFR un/vai HER2 ekspresijas karcinomas šūnu līnijas ar šūnu IC50 <100 nM.

Klīniskā efektivitāte un drošums

Daudzcentru, randomizētā, dubultklā, placebo kontrolētā III fāzes pivotālajā pētījumā ExteNET (3004) 2840 sievietes ar agrīnās stadijas HER2 pozitīvu krūts vēzi (apstiprināts lokāli ar analīzēm), kurām veikta papildterapija ar trastuzumabu, tika randomizētas attiecībā 1:1 saņemt vai nu Nerlynx, vai placebo reizi dienā vienu gadu. Ārstējamās populācijas mediānais vecums bija 52 gadi (59,9 % bija ≥ 50 gadus vecas, 12,3 % bija ≥ 65 gadus vecas); 81,0 % bija baltās rases pārstāves, 2,6 % melnās jeb afroamerikāņu rases pārstāves, 13,6 % dzeltenās rases pārstāves un 2,9 % citas rases. Sākuma stāvokli 57,7 % bija hormonu receptoru pozitīva slimība (definēta kā ES pozitīva un/vai PgR pozitīva), 27,2 % bija limfmezglu negatīvi rādītāji, 41,5 % bija viens līdz trīs pozitīvi limfmezgli, bet 29,4 % bija četri un vairāk pozitīvi limfmezgli. Aptuveni 10% pacientu bija I stadijas audzēji, aptuveni 40 % bija II stadijas audzēji, bet aptuveni 30 % bija III stadijas audzēji. Mediānais laiks no pēdējās papildterapijas ar trastuzumabu līdz randomizācijai bija 4,5 mēneši.

Pētījuma primārais mērķa kritērijs bija dzīvildze bez invazīvas slimības (iDFS). Pētījuma sekundārie mērķa kritēriji bija dzīvildze bez slimības (DFS), tostarp kanālu karcinoma *in situ* (DFS-DCIS), laiks līdz attālam recidīvam (TTDR), dzīvildze bez attālas slimības (DDFS), centrālās nervu sistēmas recidīva kumulatīvs biežums un vispārējā dzīvildze (OS).

Pētījuma primārā analīze 2 gadus pēc randomizācijas uzrādīja, ka Nerlynx nozīmīgi samazināja invazīvās slimības recidīvu risku vai nāves gadījumu skaitu par 33 % (HR = 0,67 ar 95 % TI (0,49, 0,91), divpusējais p = 0,011) ITT populācijā.

6. tabula. Primārie 2 gadu efektivitātes rezultāti – ITT un hormonu receptoru pozitīvās populācijas, kurām mazāk nekā pirms viena gada pabeigta terapija ar trastuzumabu

Mainīgais	Paredzamie 2 gadu laikposma bez notikumiem rādītāji ¹ (%)		Riska koeficients (95 % TI) ²	P vērtība ³
	Nerlynx (N = 1420)	Placebo (N = 1420)		
	ITT populācija			
Dzīvildze bez invazīvas slimības	94,2	91,9	0,67 (0,49, 0,91)	0,011
Dzīvildze bez slimības, tostarp kanālu karcinomas <i>in situ</i>	94,2	91,3	0,62 (0,46, 0,84)	0,002
Dzīvildze bez attālas slimības	95,3	94,0	0,75 (0,53, 1,06)	0,110
Laiks līdz attālam recidīvam	95,5	94,2	0,74 (0,52, 1,06)	0,102
CNS recidīvs	0,92	1,16	–	0,586

Mainīgais	Paredzami 2 gadu laikposma bez notikumiem rādītāji ¹ (%)		Riska koeficients (95 % TI) ²	P vērtība ³
	Hormonu receptoru pozitīva populācija , kurai mazāk nekā pirms viena gada pabeigta terapija ar trastuzumabu			
	Nerlynx (N = 671)	Placebo (N = 668)	Riska koeficients (95 % TI) ⁴	P vērtība ⁵
Dzīvildze bez invazīvas slimības	95,3	90,9	0,50 (0,31, 0,78)	0,003
Dzīvildze bez slimības, tostarp kanālu karcinomas <i>in situ</i>	95,3	90,1	0,45 (0,28, 0,71)	<0.001
Dzīvildze bez attālās slimības	96,1	93,0	0,53 (0,31, 0,88)	0,015
Laiks līdz attālam recidīvam	96,3	93,3	0,53 (0,30, 0,89)	0,018
CNS recidīvs	0,34	1,01	–	0,189

CNS = centrālā nervu sistēma.

¹ Beznotikumu rādītāji visiem mērķa kritērijiem, izņemot CNS recidīvu, kam ziņots par kumulatīvo biežumu.

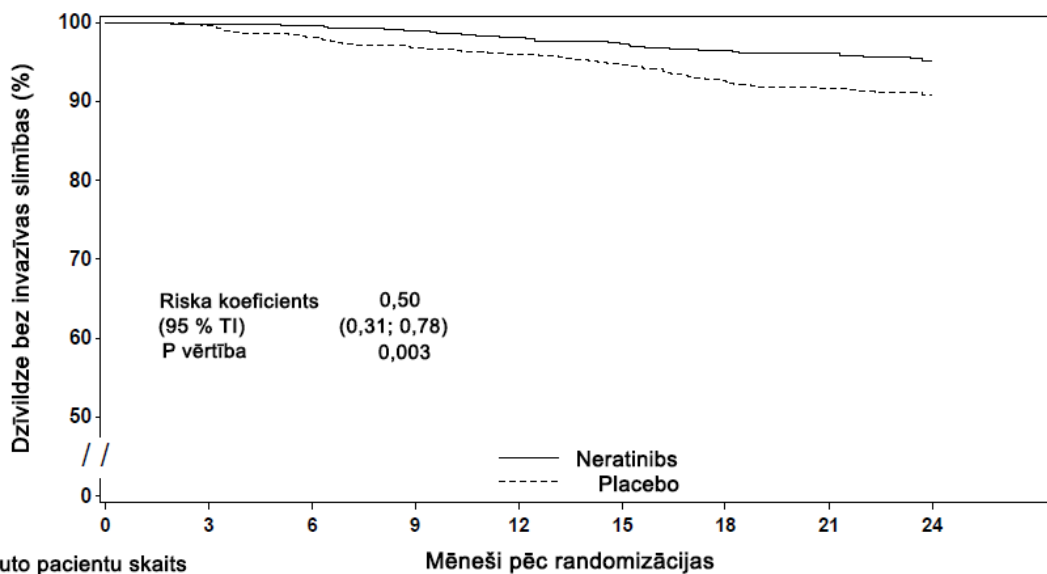
² Stratificēts Koksas proporcionālo risku modelis

³ Stratificēts divpusējās log ranga vērtības tests visiem mērķa kritērijiem, izņemot CNS recidīvu, kam izmantoja Greja metodi

⁴ Nestratificēts Koksas proporcionālo risku modelis

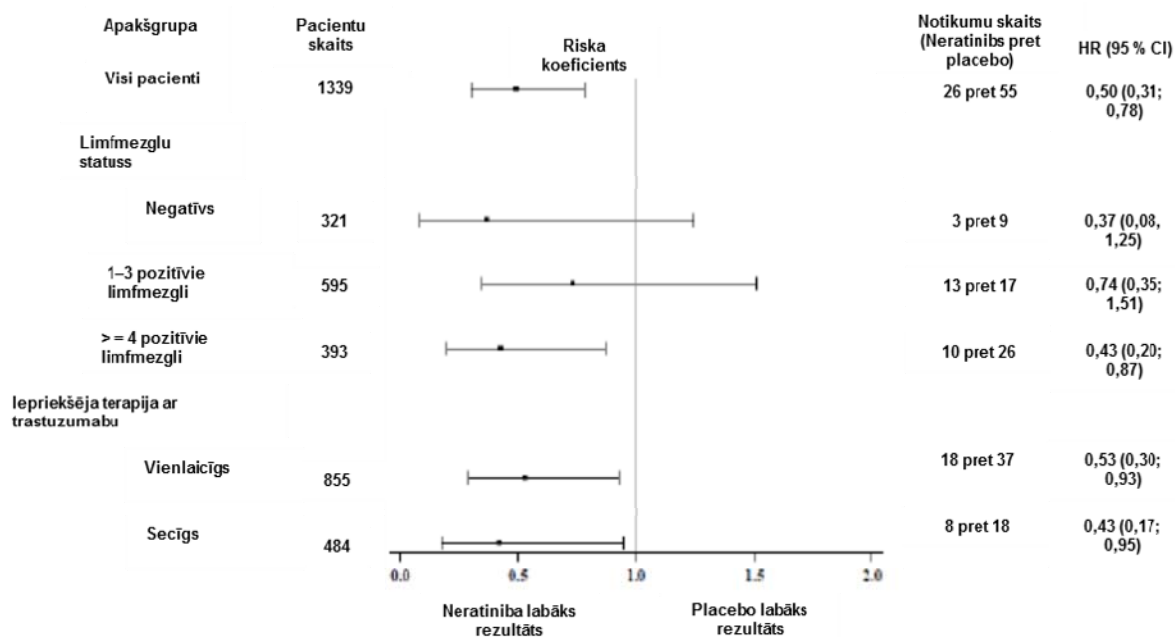
⁵ Nestratificēts divpusējās log ranga vērtības tests visiem mērķa kritērijiem, izņemot CNS recidīvu, kam izmantoja Greja metodi

1. attēls. Kaplāna-Meijera diagramma par dzīvildzi bez invazīvas slimības – hormonu receptoru pozitīvā populācija, kurai mazāk nekā pirms viena gada pabeigta terapija ar trastuzumabu



Pacientiem ar pozitīviem hormonu receptoriem, kuriem mazāk nekā pirms viena gada pabeigta terapija ar trastuzumabu, 2. attēlā ir redzams Nerlynx relatīvais terapijas ieguvums iepriekš noteiktām pacientu apakšgrupām.

2. attēls. Pacienti ar pozitīviem hormonu receptoriem, kuriem mazāk nekā pirms viena gada pabeigta terapija ar trastuzumabu, dzīvildze bez invazīvas slimības pēc pacientu apakšgrupas



Piezīme: dati par pacientiem (n = 30), kuriem nebija zināms limfmezglu statuss, nav iekļauti, jo nebija iespējams noteikt riska koeficientu (*hazard ratio*, HR).

Pacientiem ar negatīviem hormonu receptoriem neatkarīgi no laika, kāds pagājis pēc terapijas ar trastuzumabu, iDFS riska koeficients 2 gados bija 0,94 ar 95 % TI (0,61, 1,46). Šajā populācijā efektivitāte netika uzrādīta.

Aptuveni 75 % pacientu atkārtoti piekrita pagarinātai apsekošanai pēc 24 mēnešiem. Novērojumi ar trūkstošajiem datiem tika cenzēti pēdējā novērtējuma datumā. Lai gan piecu gadu intervālā tika saglabāts Nerlynx ieguvums pār placebo, ietekmes apjomu nevar uzticami novērtēt.

OS novērošanas laika mediāna ITT populācijā bija 8,06 gadi: neratiniba grupā – 8,03 gadi un placebo grupā – 8,10 gadu, kopumā pēc 8 gadu vai ilgākas izdzīvošanas novērošanā piedaloties 1542 (54,3 %) pacientiem (neratiniba grupā 746 – (52,5 %) un placebo grupā – 796 (56,1 %)). Nāves gadījumu skaits bija 264 (9,3 %), tostarp 127 (8,9 %) neratiniba grupā un 137 (9,6 %) placebo grupā.

Vidējā 8,06 gadu novērošanas laikā nebija statistiski nozīmīgas atšķirības vispārējās dzīvildzes ziņā starp Nerlynx un placebo grupu [HR 0,96 (95 % TI: 0,75, 1,22) ITT populācijā.

Pacientiem ar pozitīviem hormonu receptoriem, kuriem mazāk nekā pirms viena gada pabeigta terapija ar trastuzumabu, novērošanas laika mediāna neratiniba grupā bija 8,0 gadi un placebo grupā – 8,1 gads, kopumā pēc 8 gadu vai ilgākas izdzīvošanas novērošanā piedaloties 1339 (47,1 %) pacientiem (neratiniba grupā - 671 (23,6 %) un placebo grupā – 668 (23,5 %)). Nāves gadījumu skaits šajā apakšgrupā bija 55 (8,2 %) neratiniba grupā un 68 (10,2 %) placebo grupā [HR 0,83 (95 % TI, 0,58, 1,18)].

Pediātriskā populācija

Eiropas Zāļu aģentūra atbrīvojusi no pienākuma iesniegt pētījumu rezultātus krūts vēža ārstēšanā visām pediātriskās populācijas apakšgrupām.

5.2. Farmakokinētiskās īpašības

Sešām veselām pētāmām personām tika pētīts masas līdzsvars pēc vienas iekšķīgi lietojamas 200 mg neratiniba devas lietošanas.

Uzsūkšanās

Pēc 240 mg neratiniba iekšķīgas lietošanas uzsūkšanās bija lēna, un maksimālā neratiniba koncentrācija plazmā radās aptuveni 7 stundas pēc lietošanas. Viena atsevišķa 240 mg neratiniba deva, kas lietota ēdienreizes laikā, palielināja C_{max} un AUC aptuveni par 17 % un attiecīgi 13 % salīdzinājumā ar lietošanu tukšā dušā. Viena atsevišķa 240 mg neratiniba deva, kas lietota kopā ar maltīti ar paaugstinātu tauku saturu, palielināja gan C_{max} , gan AUC aptuveni par 100 %. Masas līdzsvara pētījumā neizmainīta neratiniba un metabolītu kopējā ekskrecija (urīnā un fēcēs) liecina, ka neratiniba absorbētā frakcija ir vismaz 10% un, iespējams, vairāk nekā 20%. Turklāt uz modeļiem balstītas prognozes liecina, ka kopējā no zarnu trakta absorbētā frakcija (fa) ir 26%. Neratiniba šķīdība *in vitro* ir atkarīga no pH. Zāles, kas palielina kuņģa-zarnu trakta pH līmeni, var samazināt neratiniba uzsūkšanos, tādējādi samazinot tā sistēmisko iedarbību

Izkliede

Neratiniba piesaistīšanās cilvēka plazmas olbaltumvielām, tostarp kovalentā piesaistīšanās cilvēka seruma albumīnam (HSA), bija lielāka par 98% un neatkarīga no pārbaudītās neratiniba koncentrācijas. Neratinibs piesaistās galvenokārt pie HSA un cilvēka alfa-1 skābā glikoproteīna (AAG). M6 galvenā metabolīta (M6) saistīšanās ar cilvēka plazmas olbaltumvielām bija lielāka par 99% un neatkarīga no pārbaudītajām M6 koncentrācijām.

In vitro pētījumos uzrādīja, ka neratinibs ir P-glikoproteīna (P-gp) (skatīt 4.2. apakšpunktu, 4.3. apakšpunktu, 4.4. apakšpunktu un 4.5. apakšpunktu) un BCRP substrāts. *In vitro* pētījumos uzrādīja, ka neratinibs un tā galvenais metabolīts M6 nav aknu vielu uzņemšanas transportieru OATP1B1*1a un OATP1B3 substrāti pie 10 μ M.

Biotransformācija

Neratinibs galvenokārt tiek metabolizēts aknu mikrosomās ar CYP3A4 un mazākā apjomā ar flavīnu saturošu monooksigenāzi (FMO).

Sākotnējais metabolītu profils cilvēka plazmā uzrāda, ka pēc iekšķīgas lietošanas neratinibs tiek oksidatīvi metabolizēts ar CYP3A4. Cirkulējošie metabolīti ietver neratiniba piridīna N-oksīdu (M3), N-desmetilneratinibu (M6), neratiniba dimetilamīna N-oksīdu (M7) un hidroksilneratiniba N-oksīda un neratiniba bis-N-oksīda (M11) daļiņas. Neratinibs ir ievērojamākais komponents plazmā, un cirkulējošo metabolītu (M2, M3, M6, M7 un M11) vidū neviena daudzums nav lielāks par 8% no neratiniba un metabolītu kopējā iedarbības līmeņa pēc neratiniba iekšķīgas lietošanas. Tika uzrādīts, ka neratiniba metabolītiem M3, M6, M7 un M11 ir līdzīga iedarbība uz neratinibu gan *in vitro* enzīmā (saistīšanās analīzes), gan šūnu analīzēs pret šūnām, kas uzrāda ERBB1, ERBB2 (HER2) un ERBB4. Pamatojoties uz iedarbību līdzsvara stāvoklī, neratinibs nodrošina lielāko daļu farmakoloģiskās aktivitātes (73%), 20% nodrošina M6 iedarbība, 6% nodrošina M3 un niecīgu iedarbību (<1%) nodrošina M7 un M11 AUC.

Eliminācija

Pēc vienas neratiniba devas vidējais šķītamais neratiniba pusperiods pacientu plazmā bija 17 stundas.

Neratiniba ekskrecija galvenokārt notiek ar fēcēm

Pēc vienas 240 mg neratiniba iekšķīgi lietojamā šķīduma radioaktīvi iezīmētas devas lietošanas ekskrecijas sadalījums fēcēs un urīnā bija attiecīgi 95,5% un 0,96%.

Ekskrecija bija ātra un pilnīga, lielākā daļa devas 48 stundu laikā izdalījās fēcēs un 96,5% no kopējās radioaktivitātes izdalījās izkārnījumos pēc 8 dienām.

Neizmainīts neratinibs bija visbiežāk sastopamā viela izkārnījumos, veidojot 62,1% no kopējās izkārnījumos izdalītās devas. Fēcēs visbiežāk sastopamie metabolīti bija M6 (19,7% no ievadītās devas), kam sekoja M2, M3 un M7, kas visi sastādīja mazāk par 10% no ievadītās devas.

Zāļu mijiedarbība

CYP3A4/P-gp induktoru ietekme uz neratinibu

Pēc 240 mg neratiniba lietošanas vienlaicīgi ar atkārtotām 600 mg rifampicīna devām, kas ir spēcīgs CYP3A4/P-gp induktors, neratiniba iedarbība būtiski samazinājās, C_{max} un AUC vērtībām samazinoties par attiecīgi 76% un 87%, salīdzinājumā ar neratiniba lietošanu atsevišķi (skatīt 4.3. apakšpunktu un 4.5. apakšpunktu).

CYP3A4/P-gp inhibitoru ietekme uz neratinibu

Vienas iekšķīgi lietojamas 240 mg neratiniba devas lietošana vienlaicīgi ar ketokonazolu (400 mg vienu reizi dienā 5 dienas), kas ir spēcīgs CYP3A4/P-gp inhibitors, palielināja sistēmisku neratiniba iedarbību, C_{max} un AUC vērtībām palielinoties par attiecīgi 3,2 un 4,8 reizēm, salīdzinājumā ar neratiniba lietošanu atsevišķi.

Uz modeļiem balstītas prognozes liecina, ka vienas iekšķīgi lietojamas 240 mg neratiniba devas lietošana vienlaicīgi ar flukonazolu (200 mg vienu reizi dienā 8 dienas), kas ir vidējas iedarbības CYP3A4 inhibitors, palielināja sistēmisku neratiniba iedarbību, C_{max} un AUC vērtībām palielinoties par attiecīgi 1,3 un 1,7 reizēm, salīdzinājumā ar neratiniba lietošanu atsevišķi.

Uz modeļiem balstītas prognozes liecina, ka vienas iekšķīgi lietojamas 240 mg neratiniba devas lietošana vienlaicīgi ar verapamilu (120 mg divas reizes dienā 8 dienas), kas ir vidēji spēcīgs CYP3A4/spēcīgs P-gp inhibitors, palielināja neratiniba sistēmisko iedarbību, C_{max} un AUC vērtībām palielinoties par attiecīgi 3,0 un 4,0 reizēm, salīdzinājumā ar neratiniba lietošanu atsevišķi (skatīt 4.2. apakšpunktu, 4.4. apakšpunktu un 4.5. apakšpunktu).

Kuņģa pH modifikatoru ietekme uz neratinibu

Lansoprazola vai ranitidīna (1 x 300 mg) lietošana vienlaicīgi ar vienu 240 mg neratiniba devu veselīgiem brīvprātīgajiem samazināja neratiniba iedarbību attiecīgi par aptuveni 70% vai 50%. Ranitidīna mijiedarbības ar neratiniba AUC lielums samazinājās par aptuveni 25%, ja ranitidīns (2 x 150 mg) tika lietots 2 stundas pēc neratiniba lietošanas (skatīt 4.2. apakšpunktu, 4.4. apakšpunktu un 4.5. apakšpunktu).

Citu zāļu ietekme uz neratinibu

Lietojot neratinibu vienlaicīgi ar kapecitabīnu, paklitakselu, trastuzumabu, vinorelbīnu vai pretcaurejas līdzekļiem (loperamīdu), netika novērota šķietama klīniski nozīmīga zāļu mijiedarbība (skatīt 4.5. apakšpunktu).

Neratiniba ietekme uz CYP substrātiem

Neratinibs un metabolīts M6 nebija spēcīgi, tieši CYP1A2, 2A6, 2B6, 2C8, 2C9, 2D6 vai 3A4 inhibitori. Nevar izslēgt no laika atkarīgu CYP3A4 un CYP2B6 inhibīciju, ko rada neratinibs un M6. Neratinibs neinducēja CYP1A2, 2B6, 2C9 vai 3A4.

Neratiniba ietekme uz transportieriem

Netika novērota klīniski nozīmīga cilvēka BSEP izvades transportiera aktivitātes inhibīcija *in vitro* ar ziņoto IC₅₀ vērtību > 10 μM. Šķiet, ka neratinibs pie 10 μM kavē BCRP izvades transportieri, kam zarnu traktā var būt klīniska nozīme (skatīt 4.5. apakšpunktu).

In vitro pētījumos neratinibs bija P-glikoproteīna (P-gp) izvades transportieru inhibitors, kas tika apstiprināts arī klīniskajā pētījumā. Vairāku iekšķīgi lietojamu 240 mg neratiniba devu lietošana palielināja digoksīna iedarbību (C_{max} un AUC palielināšanās par attiecīgi 54 un 32%), neietekmējot tā nieru klīrensa līmeni (skatīt 4.4. apakšpunktu un 4.5. apakšpunktu).

Neratinibs neuzrādīja nekādu kavēšanas darbību attiecībā uz vielu uzņemšanas transportieriem OATP1B1*1a, OATP1B3, OAT1, OAT3 un OCT2 ar ziņotajām IC₅₀ vērtībām > 10 μM. Neratinibs radīja kavētu darbību vielu uzņemšanas transportierim OCT1 ar IC₅₀ 2,9 μM.

Īpašas populācijas

Nieru darbības traucējumi

Nav veikti farmakokinētiskie pētījumi pacientiem ar nieru darbības traucējumiem vai dialīzi. Populācijas farmakokinētiskajā modelēšanā atklājās, ka kreatinīna klīrenss neizskaidroja atšķirības

starp pacientiem, tāpēc nav ieteicama devas pielāgošana pacientiem ar viegļiem līdz vidēji smagiem nieru darbības traucējumiem (skatīt 4.2. apakšpunktu un 4.4. apakšpunktu).

Aknu darbības traucējumi

Neratinibs ekstsensīvi metabolizējas aknās. Pacientiem ar smagiem iepriekš esošiem aknu darbības traucējumiem (Čailda-Pjū klasifikācijas C grupa) bez vēža neratiniba klīrenss tika samazināts par 36 % un neratiniba iedarbība palielinājās aptuveni 3 reizes salīdzinājumā ar veselīgiem brīvprātīgajiem (skatīt 4.2. apakšpunktu un 4.3. apakšpunktu).

5.3. Preklīniskie dati par drošumu

Blakusparādības, kas nav novērotas klīniskajos pētījumos, bet ir novērotas pētījumos ar dzīvniekiem, izmantojot klīniskajā praksē lietotajām līdzīgas devas un iedarbības ilgumu, kā arī iespējami atbilstošu lietošanas veidu, ir šādas:

Kancerogēne, mutagēne

Genotoksicitātes pētījumu standarta grupā Nerlynx nebija ne klastogēniskis, nedz mutagēniskis.

Neratiniba metabolīti M3, M6, M7 un M11 ir negatīvi *in vitro* genotoksicitātes pētījumu standarta grupā.

6-mēnešu kancerogenitātes pētījumā ar Tg.rasH2 transgēnām pelēm un žurkām 2 gadu dati neuzrādīja kancerogēna potenciāla pazīmes.

Reproduktīvā toksicitāte

Trušiem netika uzrādīta ietekme uz pārošanos un dzīvnieku spēju apaugļoties, bet pie devām, kuras var uzskatīt par klīniski nozīmīgām, tika novērota embriofetālā mirstība un augļu morfoloģiskās patoloģijas (piemēram, kupolgalva, smadzeņu dobumu dilatācija, mainītas formas priekšējais avotiņš un palielināts priekšējais un/vai aizmugurējais avotiņš).

6. FARMACEITISKĀ INFORMĀCIJA

6.1. Palīgvielu saraksts

Tabletes kodols

Mannīts (E421)

Mikrokristāliska celuloze

Krospondons

Povidons

Kolodiālais bezūdens silīcija dioksīds

Magnija stearāts

Tabletes apvalks

Polivinilspirts

Titāna dioksīds (E171)

Makrogols

Talks

Sarkanais dzelzs oksīds (E172)

6.2. Nesaderība

Nav piemērojama.

6.3. Uzglabāšanas laiks

3 gadi.

6.4. Īpaši uzglabāšanas nosacījumi

Uzglabāt cieši noslēgtā pudelītē, lai pasargātu no mitruma.

Šīm zālēm nav nepieciešama īpaša uzglabāšanas temperatūra.

6.5. Iepakojuma veids un saturs

Balta, 60 ml augsta blīvuma polietilēna (ABPE) apaļa pudelīte, kurai ir bērniem drošs polipropilēna vāciņš un folijas iekšējais blīvējums.

Kopā ar tabletēm katrā pudelītē ir ievietota ar 1 g silikagēlu pildīta ABPE mitrumu uzsūcoša kārbīņa.

Katrā pudelītē ir 180 tabletes.

6.6. Īpaši norādījumi atkritumu likvidēšanai

Neizlietotās zāles vai izlietotie materiāli jāiznīcina atbilstoši vietējām prasībām.

7. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKS

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

8. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)

EU/1/18/1311/001

9. PIRMĀS REĢISTRĀCIJAS/PĀRREĢISTRĀCIJAS DATUMS

Pirmās reģistrācijas datums: 2018. 31. augusts

10. TEKSTA PĀRSKATĪŠANAS DATUMS

Sīkāka informācija par šīm zālēm ir pieejama Eiropas Zāļu aģentūras tīmekļa vietnē
<http://www.ema.europa.eu>

II PIELIKUMS

- A. RAŽOTĀJS(-I), KAS ATBILD PAR SĒRIJAS IZLAIDI**
- B. IZSNEGŠANAS KĀRTĪBAS UN LIETOŠANAS NOSACĪJUMI VAI IEROBEŽOJUMI**
- C. CITI REĢISTRĀCIJAS NOSACĪJUMI UN PRASĪBAS**
- D. NOSACĪJUMI VAI IEROBEŽOJUMI ATTIECĪBĀ UZ DROŠU UN EFEKTĪVU ZĀĻU LIETOŠANU**

A. RAŽOTĀJS(-I), KAS ATBILD PAR SĒRIJAS IZLAIDI

Ražotāja, kas atbild par sērijas izlaidi, nosaukums un adrese

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

B. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBAS UN LIETOŠANAS NOSACĪJUMI VAI IEROBEŽOJUMI

Zāles ar parakstīšanas ierobežojumiem (skatīt I pielikumu: zāļu apraksts, 4.2. apakšpunkts).

C. CITI REĢISTRĀCIJAS NOSACĪJUMI UN PRASĪBAS

- **Periodiski atjaunojamais drošuma ziņojums**

Šo zāļu periodiski atjaunojamo drošuma ziņojumu iesniegšanas prasības ir norādītas Eiropas Savienības atsauces datumu un periodisko ziņojumu iesniegšanas biežuma sarakstā (*EURD* sarakstā), kas sagatavots saskaņā ar Direktīvas 2001/83/EK 107.c panta 7. punktu, un visos turpmākajos saraksta atjauninājumos, kas publicēti Eiropas Zāļu aģentūras tīmekļa vietnē.

Reģistrācijas apliecības īpašniekam jāiesniedz šo zāļu pirmais periodiski atjaunojamais drošuma ziņojums 6 mēnešu laikā pēc reģistrācijas apliecības piešķiršanas.

D. NOSACĪJUMI VAI IEROBEŽOJUMI ATTIECĪBĀ UZ DROŠU UN EFEKTĪVU ZĀĻU LIETOŠANU

- **Riska pārvaldības plāns (RPP)**

Reģistrācijas apliecības īpašniekam jāveic nepieciešamās farmakovigilances darbības un pasākumi, kas sīkāk aprakstīti reģistrācijas pieteikuma 1.8.2. modulī iekļautajā apstiprinātajā RPP un visos turpmākajos atjauninātajos apstiprinātajos RPP.

Atjaunināts RPP jāiesniedz:

- pēc Eiropas Zāļu aģentūras pieprasījuma;
 - ja ieviesti grozījumi riska pārvaldības sistēmā, jo īpaši gadījumos, kad saņemta jauna informācija, kas var būtiski ietekmēt ieguvumu/riska profilu, vai nozīmīgu (farmakovigilances vai riska mazināšanas) rezultātu sasniegšanas gadījumā.
- **Papildu riska mazināšanas pasākumi**

Pirms Nerlynx laišanas katras dalībvalsts tirgū reģistrācijas apliecības īpašniekam (RAĪ) ar valsts kompetento iestādi ir jāvienojas par izglītojošo materiālu saturu un formātu, tostarp par izziņošanas līdzekļiem, informācijas izplatīšanas veidiem un citiem programmas aspektiem.

RAĪ ir jānodrošina, lai visās valstīs, kurās Nerlynx tirgo, visi veselības aprūpes speciālisti, kas parakstīs/izsniegs Nerlynx, kā arī pacienti/aprūpētāji, kuri lietos Nerlynx, var piekļūt/tiek nodrošināti ar šādiem izglītojošiem materiāliem:

- ārstiem paredzētie izglītojošie materiāli;
- pacientiem paredzēta informācija.

Ārstiem paredzētajā izglītošajā materiālā jāiekļauj:

- zāļu apraksts;
- norādījumi veselības aprūpes speciālistiem;
- pacientiem paredzētie izglītojošie materiāli.
 - **Norādījumos veselības aprūpes speciālistiem** ir jāiekļauj šāda informācija:
 - zāļu nosaukums, aktīvās vielas nosaukums un apstiprinātā zāļu indikācija;
 - atbilstošā informācija saistībā ar bažām par drošumu “kuņģa-zarnu trakta toksicitāte (caureja)” (piemēram, nopietnība, smaguma pakāpe, biežums, laiks līdz sākumam, ilgums, blakusparādību izžušana, ja piemērojams);
 - informācija par populāciju, kurai bažām par drošumu ir augstāks risks;
 - galvenā pacientiem sniedzamā informācija ar ieteikumiem par to, kā novērst vai mazināt kuņģa-zarnu trakta toksicitāti, veicot atbilstošu uzraudzību un ārstēšanu:
 - profilaktiska terapija ar pretcaurejas zālēm;
 - uztura maiņa;
 - devu maiņa (ar norādēm par devu pielāgošanu)/terapijas pārtraukšana;
 - izglītojošu materiālu nodošanas pacientiem/aprūpētajiem konsultēšanas beigās nozīmīgums;
 - piezīmes par nevēlamo blakusparādību ziņošanas svarīgumu.
 - **Pacientam paredzētie izglītojošie materiāli**

Pacientiem paredzētajā informācijas kopumā jāiekļauj:

- lietošanas instrukcija;
- ārstēšanas norādījumi pacientam/aprūpētajam;
- žurnāls “Manas ārstēšanas žurnāls”.

Norādījumos pacientam/aprūpētajam ir jāiekļauj šāda galvenā informācija (pacientiem saprotamā valodā):

- zāļu nosaukums, aktīvās vielas nosaukums un apstiprinātā zāļu indikācija;
- atbilstošā informācija par kuņģa-zarnu trakta toksicitāti (caureju) (piemēram, detalizēta informācija par pazīmēm un simptomiem (nopietnība, smaguma pakāpe, biežums, laiks līdz sākumam, ilgums, risks un sekas));
- galvenā informācijā, kā novērst vai mazināt kuņģa-zarnu trakta toksicitāti, veicot atbilstošu uzraudzību (ar atsauci uz ārstēšanas žurnālu) un ārstēšanu:
 - profilaktiska terapija ar pretcaurejas zālēm;
 - uztura maiņa;

- laiks, kad jābrīdina veselības aprūpes speciālists, un turpmākās terapijas pielāgošanas nozīmīgums;
- piezīme par lietošanas instrukcijas pacientiem izlasīšanas svarīgumu;
- piezīmes par nevēlamo blakusparādību ziņošanas svarīgumu.

III PIELIKUMS

MARKĒJUMA TEKSTS UN LIETOŠANAS INSTRUKCIJA

A. MARĶĒJUMA TEKSTS

INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ ĀRĒJĀ IEPAKOJUMA UN UZ TIEŠĀ IEPAKOJUMA

KARTONA KASTĪTE UN PUDELĪTE

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Nerlynx 40 mg apvalkotās tabletes
neratinibum

2. AKTĪVĀS(-O) VIELAS(-U) NOSAUKUMS(-I) UN DAUDZUMS(-I)

Katra apvalkotā tablete satur neratiniba maleātu, kas atbilst 40 mg neratiniba.

3. PALĪGVIELU SARAKSTS

4. ZĀĻU FORMA UN SATURS

180 tabletes

5. LIETOŠANAS UN IEVADĪŠANAS VEIDS

Pirms lietošanas izlasiet lietošanas instrukciju.
Iekšķīgai lietošanai.

6. ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI PAR ZĀĻU UZGLABĀŠANU BĒRNIEM NEREDZAMĀ UN NEPIEEJAMĀ VIETĀ

Uzglabāt bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

7. CITI ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI, JA NEPIECIEŠAMS

Nenorijiet mitrumu uzsūcošo vielu.

8. DERĪGUMA TERMIŅŠ

EXP

9. ĪPAŠI UZGLABĀŠANAS NOSACĪJUMI

Uzglabāt cieši noslēgtā pudelītē, lai pasargātu no mitruma.

10. ĪPAŠI PIESARDZĪBAS PASĀKUMI, IZNĪCINOT NEIZLIETOTĀS ZĀLES VAI IZMANTOTOS MATERIĀLUS, KAS BIJUŠI SASKARĒ AR ŠĪM ZĀLĒM, JA PIEMĒROJAMS

Neizlietotās zāles vai izlietotie materiāli jāznīcina atbilstoši vietējām prasībām.

11. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS UN ADRESE

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

12. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(I)

EU/1/18/1311/001

13. SĒRIJAS NUMURS

Lot

14. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBA

15. NORĀDĪJUMI PAR LIETOŠANU

16. INFORMĀCIJA BRAILA RAKSTĀ

Kartona kastīte:
nerlynx 40 mg

17. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – 2D SVĪTRKODS

Kartona kastīte:
2D svītrkods, kurā iekļauts unikāls identifikators.

18. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – DATI, KO VAR NOLASĪT PERSONA

Kartona kastīte:
PC:
SN:
NN:

B. LIETOŠANAS INSTRUKCIJA

Lietošanas instrukcija: informācija pacientam

Nerlynx 40 mg apvalkotās tabletes neratinibum

▼ Šīm zālēm tiek piemērota papildu uzraudzība. Tādējādi būs iespējams ātri identificēt jaunāko informāciju par šo zāļu drošumu. Jūs varat palīdzēt, ziņojot par jebkādam novērotajām blakusparādībām. Par to, kā ziņot par blakusparādībām, skatīt 4. punkta beigās.

Pirms zāļu lietošanas uzmanīgi izlasiet visu instrukciju, jo tā satur Jums svarīgu informāciju.

- Saglabājiet šo instrukciju! Iespējams, ka vēlāk to vajadzēs pārlasīt.
- Ja Jums rodas jebkādi jautājumi, vaicājiet ārstam vai farmaceitam.
- Šīs zāles ir parakstītas tikai Jums. Nedodiet tās citiem. Tās var nodarīt ļaunumu pat tad, ja šiem cilvēkiem ir līdzīgas slimības pazīmes.
- Ja Jums rodas jebkādas blakusparādības, konsultējieties ar ārstu vai farmaceitu. Tas attiecas arī uz iespējamām blakusparādībām, kas nav minētas šajā instrukcijā. Skatīt 4. punktu.

Šajā instrukcijā varat uzzināt:

1. Kas ir Nerlynx un kādam nolūkam tās lieto
2. Kas Jums jāzina pirms Nerlynx lietošanas
3. Kā lietot Nerlynx
4. Iespējamās blakusparādības
5. Kā uzglabāt Nerlynx
6. Iepakojuma saturs un cita informācija

1. Kas ir Nerlynx un kādam nolūkam tās lieto

Kas ir Nerlynx

Nerlynx satur aktīvo vielu neratinibu. Tas pieder pie zāļu grupas ar nosaukumu tirozīnkināzes inhibitori, kurus izmanto, lai bloķētu vēža šūnas un ārstētu krūts vēzi.

Kādam nolūkam Nerlynx lieto

Nerlynx lieto pacientiem, kam ir agrīnās stadijas krūts vēzis, kas:

- ir hormonu receptoru pozitīvs (HR-pozitīvs) un cilvēka epidermālo augšanas faktoru receptoru 2 pozitīvs (HER2-pozitīvs), un
- ir iepriekš ārstēts ar citām zālēm, kuru nosaukums ir trastuzumabs.

HER2 receptors ir olbaltumviela, kas ir atrodama uz organisma šūnu virsmas. Tas palīdz kontrolēt veselīgu krūts šūnu augšanu. HER2 pozitīvam krūts vēzim uz vēža šūnu virsmas ir liels daudzums HER2 receptoru. Rezultātā vēža šūnas dalās un aug ātrāk.

“Hormonu receptori” arī ir olbaltumvielas, kas ekspresējas noteiktu audu šūnās. Estrogēni un progesterons saistās ar šīm olbaltumvielām un regulē šūnu aktivitāti. HR-pozitīva krūts vēža gadījumā estrogēni un/vai progesterons var stimulēt šūnu dalīšanos un augšanu.

Pirms Nerlynx lietošanas ir jāpārbauda, vai vēzis ir HR-pozitīvs un HER2-pozitīvs. Pirms tam ir arī jābūt saņemtai terapijai ar trastuzumabu.

Kā darbojas Nerlynx

Nerlynx bloķē HER2 receptorus uz vēža šūnām. Tas palīdz apturēt šūnu dalīšanos un augšanu.

2. Kas Jums jāzina pirms Nerlynx lietošanas

Nelietojiet Nerlynx šādos gadījumos:

- ja Jums ir alerģija pret neratinibu vai kādu citu (6. punktā minēto) šo zāļu sastāvdaļu;
- ja Jums ir smagi aknu darbības traucējumi;
- ja Jūs lietojat rifampicīnu (zāles tuberkulozes ārstēšanai);
- ja Jūs lietojat karbamazepīnu vai fenitoīnu (zāles krampju lēkmju ārstēšanai);
- ja Jūs lietojat divšķautņu asinszāli (ārstniecības augu preparāts depresijas ārstēšanai).

Brīdinājumi un piesardzība lietošanā

Pirms Nerlynx lietošanas konsultējieties ar ārstu vai farmaceitu.

Sākot lietot Nerlynx, ir jālieto pretcaurejas zāles

Terapijas laikā Nerlynx var agrīni izraisīt caureju. Jums ir jālieto pretcaurejas zāles, lai caureja nekļūtu nopietna un lai novērstu dehidratāciju terapijas ar Nerlynx laikā.

Aknu darbības traucējumu pārbaudes

Nerlynx var izraisīt izmaiņas aknu darbībā – tās parādās asins analīzēs. Pirms ārstēšanas ar Nerlynx un ārstēšanas laikā ārsts veiks asins analīzes. Ja Jūsu aknu darbības pārbaudēs uzrādīsies nopietnas problēmas, ārsts pārtrauks terapiju ar Nerlynx.

Bērni un pusaudži

Nelietot bērniem vecumā līdz 18 gadiem. Šajā vecuma grupā Nerlynx drošība un efektivitāte nav pētīta.

Citas zāles un Nerlynx

Pastāstiet ārstam vai farmaceitam par visām zālēm, kuras lietojat, pēdējā laikā esat lietojis vai varētu lietot. Tas jādara tāpēc, ka Nerlynx var ietekmēt citu zāļu iedarbību. Tāpat citas zāles var ietekmēt Nerlynx iedarbību.

It īpaši informējiet ārstu vai farmaceitu, ja lietojat kādas no šīm zālēm:

- rifampicīns - zāles tuberkulozes ārstēšanai;
- karbamazepīns, fenobarbitāls vai fenitoīns - zāles krampju lēkmju ārstēšanai;
- divšķautņu asinszāle — ārstniecības augu preparāts depresijas ārstēšanai;
- ketokonazols, vorikonazols, itrakonazols vai flukonazols – zāles sēnīšu infekciju ārstēšanai;
- eritromicīns vai klaritromicīns – zāles bakteriālu infekciju ārstēšanai;
- proteāzes inhibitori – pretvīrusu zāles;
- nefazodons – zāles depresijas ārstēšanai;
- diltiazems vai verapamils – zāles, lai ārstētu augstu asinsspiedienu vai sāpes krūtīs;
- dabigatrāns vai digoksīns – zāles sirds darbības traucējumu ārstēšanai;
- rosuvastatīns – zāles augsta holesterīna līmeņa ārstēšanai;
- irinotekāns – zāles, ko lieto kolorektālu vēžu ārstēšanai;
- sulfasalazīns – pretiekaisuma zāles zarnu traktam;
- zāles gremošanas traucējumu ārstēšanai, piemēram:
 - lansoprazols, omeprazols vai līdzīgas zāles, kas sauktas par protonu sūkņu inhibitoriem jeb PPI nav ieteicamas;
 - ranitidīns, cimetidīns vai līdzīgas zāles, kas sauktas par H₂ receptoru antagonistiem. Neratinibs jālieto 10 stundas pēc H₂ receptoru antagonista lietošanas un vismaz 2 stundas pirms nākamās H₂ receptoru antagonista devas lietošanas;
 - antacīdi – starp šo zāļu un Nerlynx lietošanu ir jābūt vismaz 3 stundu starplaikam.

Ja kaut kas no iepriekš minētā ir attiecināms uz Jums (vai neesat pārliecināts), pirms Nerlynx lietošanas konsultējieties ar ārstu vai farmaceitu.

Nerlynx kopā ar uzturu un dzērieniem

Nerlynx lietošanas laikā nelietojiet greipfrūtus vai granātābolus – tas attiecas uz greipfrūtiem/granātāboliem, to sulu vai piedevām, kas var saturēt greipfrūtus/granātābolus. Tas ir tāpēc, ka šie augļi mijiedarbojas ar Nerlynx un ietekmē zāļu darbību.

Grūtniecība

Ja Jūs esat grūtniece, pirms zāļu izsniegšanas Jums ārsts novērtēs potenciālo ieguvumu Jums un risku auglim. Ja kļūstat par grūtnieci šo zāļu lietošanas laikā, ārsts novērtēs potenciālo ieguvumu Jums un risku auglim attiecībā uz šo zāļu turpmāku lietošanu.

Kontracepcija

Sievietēm reproduktīvā vecumā ir jālieto efektīvs kontracepcijas līdzeklis, tostarp kontracepcijas barjermetode:

- kamēr lieto Nerlynx;
- vienu mēnesi pēc terapijas pabeigšanas.

Vīriešiem ir jālieto efektīva kontracepcijas barjermetode, piemēram, prezervatīvs:

- kamēr lieto Nerlynx;
- trīs mēnešus pēc terapijas pabeigšanas.

Barošana ar krūti

Ja barojat bērnu ar krūti vai plānojat barot bērnu ar krūti, konsultējieties ar ārstu, jo neliels daudzums šo zāļu var nonākt pienā. Jūsu ārsts apspriedīs ar Jums Nerlynx lietošanas ieguvumus un risku šajā laika posmā.

Transportlīdzekļu vadīšana un mehānismu apkalpošana

Nerlynx maz vai mēreni ietekmē spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus. Nerlynx blakusparādības (piemēram, dehidratācija un reibonis, kas rodas no caurejas, noguruma vai ģīboņa) var ietekmēt to, kā tiek veikti uzdevumi, kam nepieciešamas lemsšanas, motorās vai kognitīvās prasmes.

3. Kā lietot Nerlynx

Vienmēr lietojiet šīs zāles tieši tā, kā ārsts Jums teicis. Neskaidrību gadījumā vaicājiet ārstam vai farmaceitam.

Cik daudz lietot Nerlynx

Nerlynx ieteicamā deva ir 6 tabletes vienu reizi dienā (kopā 240 mg).

- Lietojiet zāles ēdienreizes laikā. Nesasmalciniet un neizšķīdiniet tās. Nenorijiet mitrumu uzsūcošo vielu.
- Visām tabletēm uzdzeriet ūdeni, lietojiet tās vienā un tajā pašā dienas laikā, vēlams no rīta.

Terapijas kurss ir viens gads.

Sākot lietot Nerlynx, ir jālieto pretcaurejas zāles

Terapijas laikā Nerlynx var agrīni izraisīt caureju, ja vien nelieto pretcaurejas zāles, lai novērstu vai samazinātu caureju. Parasti caureja rodas Nerlynx terapijas agrīnā stadijā un var būt nopietna, izraisot dehidratāciju.

- Sāciet lietot pretcaurejas zāles ar pirmo Nerlynx devu.
- Jūsu ārsts norādīs, kā lietot pretcaurejas zāles.
- Turpiniet lietot pretcaurejas zāles Nerlynx lietošanas pirmajā mēnesī vai pirmos divus mēnešus. Jūsu ārsts norādīs, vai Jums jāturpina lietot pretcaurejas zāles pēc pirmajiem diviem mēnešiem, lai kontrolētu caureju.
- Jūsu ārsts arī norādīs, vai Jums ir nepieciešams mainīt Nerlynx devu caurejas dēļ.

Ja esat lietojis Nerlynx vairāk nekā noteikts, nekavējoties sazinieties ar ārstu vai slimnīcu. Paņemiet līdzī zāļu iepakojumu.

Dažas no blakusparādībām Nerlynx pārdozēšanas gadījumā ir caureja, slikta dūša, vemšana un dehidratācija.

Ja esat aizmirsis lietot Nerlynx

- Ja aizmirsāt devu, nākamo devu lietojiet tikai nākamajā dienā.
- Nelietojiet dubultu devu, lai aizvietotu aizmirsto devu.

Ja pārtraucat lietot Nerlynx

- Nepārtrauciet Nerlynx lietošanu, iepriekš nekonsultējoties ar savu ārstu.

Ja Jums ir kādi jautājumi par šo zāļu lietošanu, jautājiet ārstam vai farmaceitam.

4. Iespējamās blakusparādības

Tāpat kā visas zāles, šīs zāles var izraisīt blakusparādības, kaut arī ne visiem tās izpaužas. Lietojot šīs zāles, var rasties tālāk norādītās blakusparādības.

Caureja

Terapijas laikā Nerlynx var agrīni izraisīt caureju, ja vien nelieto pretcaurejas zāles, lai novērstu vai samazinātu caureju. Caureja var būt smaga, un tās laikā var rasties dehidratācija. Lai uzzinātu vairāk par pretcaurejas zālēm, kas jālieto vienlaicīgi ar Nerlynx, skatiet 3. punktu.

Konsultējieties ar ārstu šādos gadījumos:

- Jums ir caureja, kas nebeidzas – ārsts var ieteikt, kā to kontrolēt;
- Jūs jūtat reiboni vai vājumu caurejas dēļ – vai arī nekavējoties dodieties uz slimnīcu.

Aknu darbības problēmas

Nerlynx var izraisīt izmaiņas aknu darbībā – tās parādās asins analīzēs. Jums var būt un var arī nebūt aknu darbības problēmu pazīmes vai simptomi (piemēram, dzeltena āda un/vai acis), tumšs urīns vai gaišas krāsas izkārnījumi). Pirms ārstēšanas ar Nerlynx un ārstēšanas laikā ārsts veiks asins analīzes. Ja Jūsu aknu darbības pārbaudēs uzrādīsies nopietnas problēmas, ārsts pārtrauks terapiju ar Nerlynx.

Citas blakusparādības

Ja novērojat kādu no turpmāk minētajām blakusparādībām, sazinieties ar ārstu vai farmaceitu.

Ļoti bieži: var rasties vairāk nekā 1 no 10 cilvēkiem

- Caureja
- Sāpes vēderā, slikta pašsajūta, apetītes zudums
- Sausa vai iekaisusi mute, tostarp čulgas un glotādas čūlas
- Izsitumi
- Muskuļu spazmas vai krampji
- Ļoti liels nogurums

Bieži: var rasties līdz 1 no 10 cilvēkiem

- Dedzinoša sajūta urinēšanas laikā un bieža urinēšana, neatliekama vajadzība urinēt (var būt urīnceļu infekcijas simptomi)
- Dehidratācija
- Deguna asiņošana
- Viegli kuņģa darbības traucējumi
- Sausa mute
- Izmaiņas aknu darbības rādītājos
- Nagu bojājumi, tostarp nagu šķelšanās vai krāsas izmaiņas
- Sausa āda, tostarp ādas plīsumi

- Izmaiņas nieru darbības rādītājos
- Svara zudums

Retāk: var rasties līdz 1 no 100 cilvēkiem

- Nieru mazspēja
- Izmaiņas aknu darbības rādītājos (piemēram, paaugstināts bilirubīna līmenis asinīs)

Ja novērojat kādu no iepriekš minētajām blakusparādībām, sazinieties ar ārstu vai farmaceitu.

Ziņošana par blakusparādībām

Ja jums rodas jebkādas blakusparādības, konsultējieties ar ārstu vai farmaceitu. Tas attiecas arī uz iespējamām blakusparādībām, kas nav minētas šajā instrukcijā. Jūs varat ziņot par blakusparādībām arī tieši, izmantojot [V pielikumā](#) minēto nacionālās ziņošanas sistēmas kontaktinformāciju. Ziņojot par blakusparādībām, Jūs varat palīdzēt nodrošināt daudz plašāku informāciju par šo zāļu drošumu.

5. Kā uzglabāt Nerlynx

Uzglabāt šīs zāles bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

Nelietot šīs zāles pēc derīguma termiņa beigām, kas norādīts uz pudelītes un kastītes pēc “EXP”. Derīguma termiņš attiecas uz norādītā mēneša pēdējo dienu.

Uzglabāt cieši noslēgtā pudelītē, lai pasargātu no mitruma.

Šīm zālēm nav nepieciešama īpaša uzglabāšanas temperatūra.

Nelietojiet Nerlynx, ja pamanāt kādas iepakojuma bojājuma pazīmes vai pastāv atvēršanas pazīmes (piemēram, bojāts iekšējais blīvējums).

Neizmetiet zāles kanalizācijā vai sadzīves atkritumos. Vaicājiet farmaceitam, kā izmest zāles, kuras vairs nelietojat. Šie pasākumi palīdzēs aizsargāt apkārtējo vidi.

6. Iepakojuma saturs un cita informācija

Ko Nerlynx satur

- Aktīvā viela ir neratinibs. Katra apvalkotā tablete satur neratiniba maleātu, kas atbilst 40 mg neratiniba.
- Citas sastāvdaļas ir:
 - Tabletes kodols: mannīts (E421), mikrokristāliskā celuloze, krospondons, povidons, kolodiālais bezūdens silīcija dioksīds, magnija stearāts
 - Tabletes apvalks: polivinilspirts, titāna dioksīds (E171), makrogols, talks, sarkanais dzelzs oksīds (E172)

Nerlynx ārējais izskats un iepakojums

Apvalkotās tabletes ir sarkanas, ovālas formas tabletes ar iespaidumu W104 vienā pusē un gludu virsmu otrā pusē.

Nerlynx apvalkotās tabletes ir iepakotas baltā, augsta blīvuma polietilēna (ABPE) apaļā pudelītē, kurai ir bērniem drošs polipropilēna vāciņš un folijas iekšējais blīvējums, kas paredzēts kā aizsarglīdzeklis pret atvēršanu. Katrā pudelītē ir 180 apvalkotas tabletes.

Kopā ar tabletēm katrā pudelītē ir ievietota ar 1 g silikagēlu pildīta ABPE mitrumu uzsūcoša kārbīņa. Nenorijiet mitrumu uzsūcošo vielu.

Reģistrācijas apliecības īpašnieks

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

Ražotājs

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

Šī lietošanas instrukcija pēdējo reizi pārskatīta MM/GGGG

Citi informācijas avoti

Sīkāka informācija par šīm zālēm ir pieejama Eiropas Zāļu aģentūras tīmekļa vietnē
<http://www.ema.europa.eu>.
