

PRÍLOHA I

SÚHRN CHARAKTERISTICKÝCH VLASTNOSTÍ LIEKU

▼ Tento liek je predmetom ďalšieho monitorovania. To umožní rýchle získanie nových informácií o bezpečnosti. Od zdravotníckych pracovníkov sa vyžaduje, aby hlásili akékoľvek podozrenia na nežiaduce reakcie. Informácie o tom, ako hlásiť nežiaduce reakcie, nájdete v časti 4.8.

1. NÁZOV LIEKU

Nerlynx 40 mg filmom obalené tablety

2. KVALITATÍVNE A KVANTITATÍVNE ZLOŽENIE

Každá filmom obalená tableta obsahuje neratinibmaleinát zodpovedajúci 40 mg neratinibu.

Úplný zoznam pomocných látok, pozri časť 6.1.

3. LIEKOVÁ FORMA

Filmom obalená tableta.

Oválna červená filmom obalená tableta s označením „W104“ vyrazeným na jednej strane. Rozmery tablety sú 10,5 mm x 4,3 mm s hrúbkou 3,1 mm.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikácie

Nerlynx je indikovaný na predĺženú adjuvantnú liečbu dospelých pacientov s rakovinou prsníka v začiatočnom štádiu **pozitívnu na hormonálne receptory** s nadmernou expresiou/amplifikáciou HER2, ktorí ukončili adjuvantnú liečbu na báze trastuzumabu pred menej ako jedným rokom.

4.2 Dávkovanie a spôsob podávania

Liečba Nerlynxom sa má začať a vykonávať pod dohľadom lekára so skúsenosťami s podávaním protirakovinových liekov.

Dávkovanie

Odporúčaná dávka Nerlynxu je 240 mg (šesť 40 mg tabliet) užívaných perorálne raz denne, a to nepretržite počas jedného roka. Nerlynx sa má užívať s jedlom, pokiaľ možno ráno. Pacienti majú začať s liečbou do jedného roka od ukončenia liečby trastuzumabom.

Úpravy dávky z dôvodu nežiaducich reakcií

Úprava dávky lieku Nerlynx sa odporúča na základe individuálnej bezpečnosti a znášanlivosti. Liečba niektorých nežiaducich reakcií si môže vyžadovať prerušenie dávky a/alebo zníženie dávky, ako sa uvádza v tabuľke 1, tabuľke 2, tabuľke 3 a tabuľke 4.

Podávanie lieku Nerlynx treba prerušiť u pacientov:

- ak sa z toxicity súvisiacej s liečbou nedokážu zotaviť na 0. až 1. stupeň;
- v prípade toxicity, ktorá vedie k oneskoreniu liečby o viac ako tri týždne, alebo
- v prípade pacientov, ktorí nie sú schopní znášať dávku 120 mg denne.

Ďalšie klinické situácie môžu viesť k úpravám dávky podľa klinickej indikácie (napr. netolerovateľné toxicity, pretrvávajúce nežiaduce reakcie 2. stupňa atď.).

Tabuľka 1: Úpravy dávky Nerlynxu z dôvodu nežiaducich reakcií

Úroveň dávky	Dávka lieku Nerlynx
Odporúčaná začiatková dávka	240 mg denne
Prvé zníženie dávky	200 mg denne
Druhé zníženie dávky	160 mg denne
Tretie zníženie dávky	120 mg denne

Tabuľka 2: Úpravy dávky lieku Nerlynx a liečba – všeobecná toxicita*

Závažnosť toxicity†	Opatrenie
3. stupeň	Prestaňte podávať liek Nerlynx až do zotavenia na 0. – 1. stupeň alebo na východiskový stav do 3 týždňov od prerušenia liečby. Potom obnovte podávanie lieku Nerlynx na najbližšej nižšej úrovni dávky. Ak sa toxicita 3. stupňa nezlepší do 3 týždňov, ukončíte podávanie lieku Nerlynx natrvalo.
4. stupeň	Ukončíte podávanie lieku Nerlynx natrvalo.

* Informácie o liečbe hnačky a hepatotoxicity nájdete ďalej v tabuľke 3 a tabuľke 4

† Podľa CTCAE v4.0

Úpravy dávky v prípade hnačky

Liečba hnačky si vyžaduje správne užívanie liekov proti hnačke, úpravu stravy a náležité úpravy dávky lieku Nerlynx. Usmernenia k úprave dávok lieku Nerlynx v prípade hnačky sú uvedené v tabuľke 3.

Tabuľka 3: Úpravy dávky v prípade hnačky

Závažnosť hnačky*	Opatrenie
<ul style="list-style-type: none"> 1. stupeň hnačky (zvýšenie o < 4 stolice denne oproti východiskovému stavu) 2. stupeň hnačky (zvýšenie o 4 – 6 stolíc denne oproti východiskovému stavu) trvajúcej < 5 dní 3. stupeň hnačky (zvýšenie o \geq 7 stolíc denne oproti východiskovému stavu; inkontinencia; indikovaná hospitalizácia; obmedzená schopnosť postarať sa o seba v rámci každodenného života) trvajúca \leq 2 dni 	<ul style="list-style-type: none"> Upravte liečbu proti hnačke Upravte stravu Je potrebné udržiavať príjem tekutín ~2 l, aby sa zabránilo dehydratácii Po ústupe udalosti na 0. – 1. stupeň alebo východiskový stav zvážte podľa potreby opätovné začatie profylaxie proti hnačke pri každom nasledujúcom podaní lieku Nerlynx (pozri časť 4.4).

Závažnosť hnačky*	Opatrenie
<ul style="list-style-type: none"> • Akýkoľvek stupeň s komplikovaným priebehom[†] • 2. stupeň hnačky trvajúci 5 dní alebo dlhšie[‡] • 3. stupeň hnačky trvajúci od 2 dní do 3 týždňov[‡] 	<ul style="list-style-type: none"> • Prerušite liečbu liekom Nerlynx • Upravte stravu • Je potrebné udržiavať príjem tekutín ~2 l, aby sa zabránilo dehydratácii • Ak hnačka ustúpi na 0. – 1. stupeň do jedného týždňa alebo skôr, začnite opäť liečbu liekom Nerlynx v rovnakej dávke. • Ak hnačka ustúpi na 0. – 1. stupeň z dlhšieho obdobia ako jeden týždeň, začnite opäť liečbu liekom Nerlynx v zníženej dávke (pozri tabuľku 1). • Po ústupe udalosti na 0. – 1. stupeň alebo východiskový stav zvážte podľa potreby opätovné začatie profylaxie proti hnačke pri každom nasledujúcom podaní lieku Nerlynx (pozri časť 4.4). • Ak 3. stupeň hnačky pretrváva dlhšie ako 3 týždne, ukončíte podávanie lieku Nerlynx natrvalo.
<ul style="list-style-type: none"> • 4. stupeň hnačky (životu nebezpečné následky; indikovaný urgentný zásah) 	<ul style="list-style-type: none"> • Ukončíte liečbu liekom Nerlynx natrvalo
<ul style="list-style-type: none"> • Hnačka sa pri dávke 120 mg za deň vráti na 2. stupeň alebo vyšší stupeň 	<ul style="list-style-type: none"> • Ukončíte liečbu liekom Nerlynx natrvalo

* Podľa CTCAE v4.0.

[†] Komplikovaný priebeh zahŕňa dehydratáciu, horúčku, hypotenziu, zlyhanie obličiek alebo neutropéniu 3. alebo 4. stupňa.

[‡] Napriek liečbe optimálnou terapiou.

Úpravy dávky v prípade hepatotoxicity

Usmernenia na úpravu dávky lieku Nerlynx v prípade pečenej toxicity sú uvedené v tabuľke 4. (pozri časť 4.4).

Tabuľka 4: Úpravy dávky v prípade hepatotoxicity

Závažnosť hepatotoxicity*	Opatrenie
<ul style="list-style-type: none"> • 3. stupeň ALT (> 5 – 20 x ULN) ALEBO • 3. stupeň bilirubínu (> 3 – 10 x ULN) 	<ul style="list-style-type: none"> • Prerušte podávanie lieku Nerlynx až do zotavenia na 0. – 1. stupeň • Vyhodnoťte alternatívne príčiny • Pokračujte v podávaní lieku Nerlynx na najbližšej nižšej úrovni dávky, ak k zotaveniu na 0. – 1. stupeň dôjde do 3 týždňov. Ak sa napriek jednému zníženiu dávky opäť objaví 3. stupeň ALT alebo bilirubínu, ukončíte podávanie lieku Nerlynx natrvalo. • Ak 3. stupeň hepatotoxicity pretrváva dlhšie ako 3 týždne, ukončíte podávanie lieku Nerlynx natrvalo
<ul style="list-style-type: none"> • 4. stupeň ALT (> 20 x ULN) ALEBO • 4. stupeň bilirubínu (> 10 x ULN) 	<ul style="list-style-type: none"> • Ukončíte podávanie lieku Nerlynx natrvalo • Vyhodnoťte alternatívne príčiny

ULN = Upper Limit Normal (horná hranica bežnej hodnoty); ALT= alanínaminotransferáza

* Podľa CTCAE v4.0

Vynechaná dávka

Vynechané dávky sa nemajú nahrádzať a liečba má pokračovať ďalšou plánovanou dennou dávkou (pozri časť 4.9).

Grapefruit a granátové jablko

Súbežné podávanie neratinibu s grapefruitom alebo granátovým jablkom/grapefruitovým džúsom alebo džúsom z granátového jablka sa neodporúča (pozri časť 4.4 a časť 4.5)

Použitie inhibítorov CYP3A4/Pgp

Ak nie je možné vyhnúť sa použitiu inhibítorov, znížte dávku lieku Nerlynx:

- na 40 mg (jedna 40 mg tableta) užívanú raz denne so silným inhibítorom CYP3A4/P-gp.
- na 40 mg (jedna tableta) užívanú raz denne so stredne silným inhibítorom CYP3A4/P-gp. Ak je dobre znášaná, zvýšte ju na 80 mg najmenej na 1 týždeň, následne na 120 mg najmenej na 1 týždeň a na 160 mg, čo je maximálna denná dávka. Pacientov je potrebné dôkladne sledovať, najmä účinky na gastrointestinálny trakt vrátane hnačky a hepatotoxicity.

Po ukončení používania silného alebo stredne silného inhibítora CYP3A4/P-gp pokračujte v podávaní predchádzajúcej dávky lieku Nerlynx 240 mg (pozri časť 4.4, časť 4.5 a časť 5.2).

Antagonisty receptora H₂ a antacidá

Ak sa používajú antagonisty receptora H₂, liek Nerlynx sa má užiť najmenej 2 hodiny pred alebo 10 hodín po použití antagonistu receptora H₂. Liek Nerlynx a antacidá sa majú podávať s odstupom najmenej 3 hodín (pozri časť 4.4, časť 4.5 a časť 5.2).

Osobitné populácie

Pacienti s poruchou funkcie obličiek

U pacientov s miernou až stredne závažnou poruchou funkcie obličiek nie je potrebná úprava dávky. Liek Nerlynx nebol skúmaný u pacientov so závažnou poruchou funkcie obličiek vrátane pacientov na dialýze. Liečba pacientov so závažnou poruchou funkcie obličiek alebo pacientov na dialýze sa neodporúča (pozri časť 5.2).

Pacienti s poruchou funkcie pečene

U pacientov s poruchou funkcie pečene so závažnosťou skóre A alebo B podľa klasifikácie Child-Pugh (mierna až stredne závažná porucha) sa úprava dávky nevyžaduje (pozri časť 5.2).

Starší pacienti

Úprava dávky sa nevyžaduje. Nie sú k dispozícii žiadne údaje o pacientoch vo veku ≥ 85 rokov.

Pediatrická populácia

Použitie lieku Nerlynx v indikácii rakoviny prsníka nie je u pediatrickej populácii relevantné.

Spôsob podávania

Nerlynx je určený na perorálne použitie. Tablety sa majú prehĺtať celé a pokiaľ možno zapíť s vodou, nemajú sa drviť ani rozpúšťať a majú sa užívať s jedlom, najlepšie ráno (pozri časť 5.2).

4.3 Kontraindikácie

Precitlivenosť na liečivo alebo na ktorúkoľvek z pomocných látok uvedených v časti 6.1.

Súbežné podávanie s nasledujúcimi liekmi, ktoré sú silnými induktormi izoformy CYP3A4/P-gp cytochrómu P450, ako napríklad (pozri časť 4.5 a časť 5.2):

- karbamazepín, fenytoín (antiepileptiká);
- ľubovník bodkovaný (*Hypericum perforatum*) (rastlinný liek);
- rifampicín (antimykobakteriálny liek).

Závažná porucha funkcie pečene (skóre C podľa klasifikácie Child-Pugh) (pozri časť 5.2).

4.4 Osobitné upozornenia a opatrenia pri používaní

Hnačka

Počas liečby lieku Nerlynx boli hlásené prípady hnačky (pozri časť 4.2 a časť 4.8). Hnačka môže byť závažná a spojená s dehydratáciou.

Hnačka sa zvyčajne vyskytuje na začiatku počas prvého alebo druhého týždňa liečby liekom Nerlynx a môže sa opakovane objavovať.

Pacientov treba poučiť, aby profylaktickú liečbu pomocou liekov proti hnačke začali spolu s prvou dávkou lieku Nerlynx a aby počas prvých 1 – 2 mesiacov liečby liekom Nerlynx pravidelne užívali lieky proti hnačke, čím sa zaistí titrácia na 1 – 2 vyprázdnenia denne.

Starší pacienti

U starších pacientov (vo veku ≥ 65 rokov) existuje vyššie riziko výskytu renálnej insuficiencie a dehydratácie, ktoré môžu komplikovať priebeh hnačky, a týchto pacientov treba pozorne sledovať.

Pacienti so závažnými chronickými poruchami gastrointestinálneho traktu

Pacienti so závažnými chronickými poruchami gastrointestinálneho traktu s hnačkou ako hlavným príznakom neboli zahrnutí do pívotnej štúdie, a týchto pacientov treba pozorne sledovať.

Porucha funkcie obličiek

Pacienti s poruchou funkcie obličiek sú vystavení vyššiemu riziku výskytu komplikácií dehydratácie, ak sa u nich objaví hnačka, a týchto pacientov treba pozorne sledovať (pozri časť 4.2 a časť 5.2).

Funkcia pečene

U pacientov liečených liekom Nerlynx bola hlásená hepatotoxicita. Majú sa sledovať výsledky testov funkcie pečene vrátane hodnôt alanínaminotransferázy (ALT), aspartátaminotransferázy (AST) a celkového bilirubínu v 1. týždeň, potom každý mesiac počas prvých 3 mesiacov a následne každých 6 týždňov počas trvania liečby alebo podľa klinickej indikácie (pozri časť 4.2).

U pacientov, u ktorých sa objaví hnačka ≥ 3 . stupňa, a u ktorých sa vyžaduje podávanie i. v. tekutín, alebo ktorí vykazujú nejaké prejavy alebo príznaky hepatotoxicity, ako je zhoršenie únavy, nevoľnosť, vracanie, žltáčka, bolesť alebo citlivosť v pravom hornom kvadrante, horúčka, vyrážka alebo

eozinofília, sa majú vyhodnotiť zmeny v testoch fungovania pečene. Počas hodnotenia hepatotoxicity sa majú tiež zhromaždiť údaje o frakcionovanom bilirubíne a protrombínovom čase.

Funkcia ľavej komory

Dysfunkcia ľavej komory sa spája s inhibíciou HER2. Nevykonala sa štúdia o užívaní lieku Nerlynx u pacientov s nižšou hodnotou, ako je dolná hranica ejekčnej frakcie ľavej komory (LVEF), ani u pacientov so závažnými ochoreniami srdca v anamnéze. U pacientov so známymi rizikovými faktormi týkajúcimi sa srdcovej činnosti vykonajte monitorovanie srdca vrátane hodnotenia LVEF podľa klinickej indikácie.

Inhibítory protónovej pumpy, antagonisty receptora H₂ a antacidá

Liečba, ktorá zvyšuje hodnotu pH v gastrointestinálnom trakte, môže znížiť absorpciu neratinibu a tým znížiť systémovú expozíciu. Súbežné podávanie s inhibítormi protónovej pumpy (PPI) sa neodporúča (pozri časť 4.5 a časť 5.2).

V prípade antagonistov receptora H₂ alebo antacid sa má upraviť spôsob podávania (pozri časť 4.2, časť 4.5 a časť 5.2).

Gravidita

Pri podávaní tehotným ženám môže liek Neratinib spôsobiť poškodenie plodu (pozri časť 4.6).

Poruchy kože a podkožného tkaniva

Nerlynx sa spája s poruchami kože a podkožného tkaniva. Pacientov so symptomatickými poruchami kože a podkožného tkaniva treba pozorne sledovať (pozri časť 4.8).

Súbežná liečba inhibítormi CYP3A4 a P-gp

Súbežná liečba silnými alebo stredne silnými inhibítormi CYP3A4 a P-gp sa neodporúča z dôvodu rizika zvýšenej expozície neratinibu. Ak nie je možné vyhnúť sa použitiu inhibítora, má sa upraviť dávkovanie lieku Nerlynx (pozri časť 4.2, časť 4.5 a časť 5.2).

Počas liečby liekom Nerlynx sa nemá konzumovať grapefruitový džús ani džús z granátového jablka (pozri časť 4.2 a časť 4.5).

Súbežná liečba stredne silnými induktormi CYP3A4 a P-gp

Súbežná liečba stredne silnými induktormi CYP3A4 a P-gp sa neodporúča, nakoľko môže viesť k strate účinnosti neratinibu (pozri časť 4.5 a časť 5.2).

Súbežná liečba substrátmi P-gp

Pacienti súbežne liečení liečivami s úzkym terapeutickým oknom, na absorpcii ktorých sa podieľajú P-gp transportéry v gastrointestinálnom trakte, sa majú starostlivo sledovať (pozri časť 4.5 a časť 5.2).

4.5 Liekové a iné interakcie

Účinky iných látok na neratinib

Neratinib je primárne metabolizovaný prostredníctvom CYP3A4 a je substrátom P-gp.

Induktory CYP3A4/P-gp

Klinická štúdia preukázala, že súbežné použitie silných induktorov CYP3A4/P-gp významne znižuje expozíciu neratinibu, preto súbežné použitie neratinibu so silnými induktormi CYP3A4/P-gp je kontraindikované (napr. silné induktory: fenytoin, karbamazepín, rifampicin alebo rastlinné prípravky s obsahom ľubovníka bodkovaného/*Hypericum perforatum*). Súbežné použitie neratinibu so stredne silnými induktormi CYP3A4/P-gp sa neodporúča, nakoľko môže tiež viesť k strate účinnosti (napr. stredne silné induktory: bosentan, efavirenz, etravirin, fenobarbital, primidón, dexametazón) (pozri časť 4.3 a časť 5.2).

Inhibitory CYP3A4/Pgp

Klinická štúdia a predpovede založené na modeloch preukázali, že súbežné použitie silných alebo stredne silných inhibítorov CYP3A4/P-gp významne zvyšuje systémovú expozíciu neratinibu, preto súbežné použitie neratinibu so silnými alebo stredne silnými inhibítormi CYP3A4/P-gp sa neodporúča (napr. silné inhibítory: atazanavir, indinavir, nefazodón, nelfinavir, ritonavir, sachinavir, lopinavir, ketokonazol, itraconazol, klaritromycín, troleandomycín, vorikonazol a kobicistát; stredne silné inhibítory: ciprofloxacín, cyklosporín, diltiazem, flukonazol, erytromycín, fluvoxamín a verapamil). Ak nie je možné vyhnúť sa použitiu inhibítora, má sa upraviť dávkovanie lieku Nerlynx (pozri časť 4.2, časť 4.4 a časť 5.2).

Grapefruit a granátové jablko alebo grapefruitový džús/džús z granátového jablka môže tiež zvýšiť koncentrácie neratinibu v plazme, a preto sa treba ich konzumácii vyhnúť (pozri časť 4.2 a časť 4.4).

Inhibitory protónovej pumpy, antagonisty receptora H₂ a antacidá

Rozpustnosť neratinibu *in vitro* závisí od hodnoty pH. Súbežná liečba látkami, ktoré zvyšujú hodnotu pH v žalúdku, môže znížiť absorpciu neratinibu a tým znížiť systémovú expozíciu. Súbežné podávanie s inhibítormi protónovej pumpy (PPI) sa neodporúča (napr. omeprazol alebo lanzoprazol) (pozri časť 4.4. a časť 5.2).

Liek Nerlynx sa má užívať najmenej 2 hodiny pred alebo 10 hodín po podaní antagonistu receptora H₂ (pozri časť 4.2., časť 4.4. a časť 5.2).

Liek Nerlynx a antacidá sa majú podávať s odstupom najmenej 3 hodín (pozri časť 4.2, časť 4.4. a časť 5.2).

Liek proti hnačke loperamid

Klinická štúdia preukázala, že nie sú žiadne klinicky významné rozdiely v expozícii neratinibu u jedincov, ktorí súbežne užívajú alebo neužívajú loperamid (pozri časť 5.2).

Účinky neratinibu na iné látky

Hormonálna antikoncepcia

V súčasnosti nie je známe, či Nerlynx znižuje účinnosť systémovo pôsobiacej hormonálnej antikoncepcie. Ženy, ktoré užívajú systémovo pôsobiacu hormonálnu antikoncepciu, majú preto používať aj bariérovú metódu antikoncepcie (pozri časť 4.6).

Efluxný transportér P-glykoproteínu

V štúdiách *in-vitro* sa preukázalo, že neratinib je inhibítorom efluxných transportérov P-glykoproteínu (P-gp). Potvrdila to klinická štúdia, v ktorej sa digoxín použil ako skúmaná látka a kde došlo k 54 % zvýšeniu hodnoty C_{max} a 32 % zvýšeniu hodnoty AUC. Toto môže byť klinicky relevantné pre pacientov súbežne liečených liečivami s úzkym terapeutickým oknom, na absorpcii ktorých sa podieľajú transportéry P-gp v gastrointestinálnom trakte (napr. digoxín, kolchicín, dabigatran, fenytoín, statíny, cyklosporín, everolimus, sirolimus, takrolimus). Je potrebné ich starostlivo sledovať (pozri časť 4.4 a časť 5.2).

Efluxný transportér proteínov rezistencie rakoviny prsníka

Neratinib môže inhibovať proteín rezistencie rakoviny prsníka (BCRP) na úrovni čreva, ako to naznačujú štúdie *in vitro*. Klinické štúdie so substrátmi BCRP sa nevykonali. Keďže súbežné podávanie neratinibu so substrátmi BCRP môže viesť k zvýšeniu ich expozície, pacientov liečených substrátmi BCRP (napr. rosuvastatín, sulfasalazín a irinotekan) treba starostlivo sledovať (časť 5.2).

4.6 Fertilita, gravidita a laktácia

Ženy vo fertilnom veku/antikoncepcia u mužov a žien

Na základe zistení zo štúdií na zvieratách môže neratinib spôsobiť poškodenie plodu pri podávaní tehotným ženám. Ženy sa majú vyhnúť otehotneniu počas užívania lieku Nerlynx a počas 1 mesiaca

po ukončení liečby. Ženy vo fertilnom veku musia preto počas užívania lieku Nerlynx a počas 1 mesiaca po ukončení liečby používať vysoko účinné antikoncepčné prostriedky.

V súčasnosti nie je známe, či neratinib znižuje účinnosť systémovo pôsobiacej hormonálnej antikoncepcie. Ženy, ktoré užívajú systémovo pôsobiacu hormonálnu antikoncepciu, majú preto používať aj bariérovú metódu antikoncepcie.

Muži majú počas liečby a 3 mesiace po ukončení liečby používať bariérovú metódu antikoncepcie.

Gravidita

Nie sú k dispozícii žiadne údaje o použití Nerlynxu u gravidných žien. V štúdiách na zvieratách sa preukázala embryofetálna letalita a morfológické anomálie plodu (pozri časť 5.3). Potenciálne riziko pre ľudí nie je známe. Nerlynx sa nemá užívať počas tehotenstva, pokiaľ si klinický stav ženy nevyžaduje liečbu neratinibom.

Ak sa neratinib užíva počas tehotenstva, alebo ak pacientka otehotnie počas liečby liekom Nerlynx, pacientku treba upozorniť na možné riziká pre plod.

Dojčenie

Nie je známe, či sa neratinib vylučuje do ľudského mlieka. Riziko pre dojčené deti nie je možné vylúčiť. Po zvážení dôležitosti liečby liekom Nerlynx pre matku a prínosu dojčenia pre dieťa sa musí rozhodnúť o tom, či sa má dojčenie alebo liečba liekom Nerlynx prerušiť.

Fertilita

U žien ani u mužov sa nevykonali žiadne štúdie fertility. Pri dávke do 12 mg/kg/deň sa v parametroch fertility u samcov a samíc potkanov nezistili žiadne významné zmeny (pozri časť 5.3).

4.7 Ovplyvnenie schopnosti viesť vozidlá a obsluhovať stroje

Nerlynx má malý alebo mierny vplyv na schopnosť viesť vozidlá a obsluhovať stroje. Ako nežiaduce účinky neratinibu boli hlásené únava, závrat, dehydratácia a synkopa. Pri posudzovaní schopnosti pacienta vykonávať úlohy, ktoré si vyžadujú úsudok, motorické alebo kognitívne schopnosti, sa má zvážiť klinický stav pacienta.

4.8 Nežiaduce účinky

Súhrn bezpečnostného profilu

Najčastejšími nežiaducimi reakciami akéhokoľvek stupňa boli hnačka (93,6 %), nauzea (42,5 %), únava (27,3 %), vracanie (26,8 %), bolesti brucha (22,7 %), vyrážka (15,4 %), znížená chuť do jedla (13,7 %), bolesť v hornej časti brucha (13,2 %), stomatitída (11,2 %) a svalové kŕče (10,0 %).

Najčastejšími nežiaducimi reakciami stupňa 3 – 4 boli hnačka (3. stupeň 36,9 % a 4. stupeň 0,2 %) a vracanie (3. stupeň 3,4 % a 4. stupeň 0,1 %).

Medzi závažnými nežiaducimi reakciami boli hlásené hnačka (1,9 %), vracanie (1,3 %), dehydratácia (1,1 %), nauzea (0,5 %), zvýšená hladina alanínaminotransferázy (0,4 %), zvýšená hladina aspartátaminotransferázy (0,4 %), bolesti brucha (0,3 %), únava (0,3 %) a znížená chuť do jedla (0,2 %).

Tabuľkový zoznam nežiaducich reakcií

V ďalej uvedenej tabuľke sú uvedené nežiaduce reakcie pozorované pri užívaní neratinibu na základe vyhodnotenia súhrnných údajov od 1 710 pacientov.

Na klasifikáciu frekvencie bolo použité vyjadrenie frekvencie a databáza triedenia podľa orgánových systémov medicínskej terminológie MedDRA :

Veľmi časté ($\geq 1/10$)

Časté ($\geq 1/100$ až $< 1/10$)

Menej časté ($\geq 1/1\ 000$ až $< 1/100$)
 Zriedkavé ($\geq 1/10\ 000$ až $< 1/1\ 000$)
 Veľmi zriedkavé ($< 1/10\ 000$)
 Neznáme (z dostupných údajov)

V rámci jednotlivých skupín frekvencií sú nežiaduce reakcie usporiadané v poradí podľa klesajúcej závažnosti.

Tabuľka 5: Nežiaduce reakcie lieku Nerlynx v monoterapeutických štúdiách rakoviny prsníka

Trieda orgánových systémov	Frekvencia	Nežiaduca reakcia
Infekcie a nákazy	časté	infekcia močových ciest
Poruchy metabolizmu a výživy	veľmi časté	znížená chuť do jedla
	časté	dehydratácia
Poruchy dýchacej sústavy, hrudníka a mediastína	časté	epistaxa
Poruchy gastrointestinálneho traktu	veľmi časté	hnačka, vracanie, nauzea, bolesť brucha, bolesti v hornej časti brucha a stomatitída ¹
	časté	abdominálna distenzia, sucho v ústach a dyspepsia
Poruchy pečene a žlčových ciest	časté	zvýšená hladina alanínaminotransferázy a zvýšená hladina aspartátaminotransferázy
	menej časté	zvýšená hladina bilirubínu v krvi
Poruchy kože a podkožného tkaniva	veľmi časté	vyrážka ²
	časté	porucha nechtov ³ , kožné trhliny a suchá koža
Poruchy kostrovej a svalovej sústavy a spojivového tkaniva	veľmi časté	svalové kŕče
Poruchy obličiek a močových ciest	časté	zvýšená hladina kreatinínu v krvi
	menej časté	zlyhávanie obličiek
Celkové poruchy a reakcie v mieste podania	veľmi časté	únavy
Laboratórne a funkčné vyšetrenia	časté	úbytok hmotnosti

¹ Zahŕňa stomatitídu, aftóznú stomatitídu, ulceráciu v ústach, pľuzgieriky na ústnej sliznici a zápal ústnej sliznice.

² Zahŕňa vyrážku, erytematóznú vyrážku, folikulárnu vyrážku, generalizovanú vyrážku, svrbivú vyrážku a pľuzgierovú vyrážku.

³ Zahŕňa poruchu nechtov, zápal nechtového lôžka, lámanie nechtov a zmenu sfarbenia nechtov.

Opis vybraných nežiaducich reakcií

Hnačka

Z 1 660 pacientov liečených liekom Nerlynx v monoterapii bez loperamidovej profylaxie sa u 94,6 % vyskytla aspoň 1 epizóda hnačky. Hnačka 3. stupňa bola hlásená u 37,5 % pacientov liečených liekom

Nerlynx. 0,2 % pacientov malo hnačku klasifikovanú na 4. stupni. Hnačka viedla k hospitalizácii u 1,9 % pacientov liečených liekom Nerlynx.

Hnačka sa zvyčajne objavila v prvom mesiaci, pričom 83,6 % pacientov hlásilo túto toxicitu prvý týždeň, 46,9 % druhý týždeň, 40,2 % tretí týždeň a 43,2 % štvrtý týždeň (medián času do prvého nástupu bol 2 dni).

Medián trvania jednej epizódy akéhokoľvek stupňa hnačky bol 2 dni. Medián kumulatívneho trvania akéhokoľvek stupňa hnačky bol 59 dní a medián kumulatívneho trvania hnačky 3. stupňa bol 5 dní. Hnačka bola tiež najčastejšou nežiaducou reakciou, ktorá viedla k ukončeniu liečby, z dôvodu hnačky bola liečba ukončená u 14,4 % pacientov liečených liekom Nerlynx bez loperamidovej profylaxie. U 24,7 % pacientov liečených liekom Nerlynx bola dávka znížená.

Vyrážka

V skupine pacientov liečených liekom Nerlynx v monoterapii sa u 16,7 % pacientov objavila vyrážka. Incidencia vyrážky 1. stupňa bola 13,3 %, incidencia vyrážky 2. stupňa bola 2,9 % a u 0,4 % pacientov liečených liekom Nerlynx sa objavila vyrážka 3. stupňa.

Poruchy nechtov

V skupine pacientov liečených liekom Nerlynx v monoterapii sa u 7,8 % pacientov vyskytla porucha nechtov. Incidencia poruchy 1. stupňa bola 6,2 % a incidencia 2. stupňa bola 1,4 %. V prípade 0,2 % pacientov liečených liekom Nerlynx sa objavila porucha nechtov 3. stupňa.

Výskyt vyrážky a poruchy nechtov viedol k ukončeniu liečby u 0,6 % pacientov liečených liekom Nerlynx.

Hepatotoxicita

Nežiaduce reakcie súvisiace s pečeňou v pivotnej štúdii fázy III, ExteNET (3004), boli častejšie hlásené v skupine pacientov liečených liekom Nerlynx v porovnaní so skupinou pacientov, ktorí dostávali placebo (12,4 % oproti 6,6 %), najmä z dôvodu zvýšených hladín alanínaminotransferázy (ALT) (8,5 % oproti 3,2 %), zvýšených hladín aspartátaminotransferázy (AST) (7,4 oproti 3,3 %) a zvýšených hladín alkalickéj fosfatázy (2,1 % oproti 1,1 %). Nežiaduce reakcie 3. stupňa boli hlásené u 1,6 % pacientov liečených liekom Nerlynxom oproti 0,5 % pacientov, ktorí dostávali placebo, v prípade nežiaducich reakcií 4. stupňa to bolo 0,2 % oproti 0,1 % pacientov. Zvýšená hladina ALT 3. stupňa bola hlásená u 1,1 % pacientov liečených liekom Nerlynx v porovnaní s 0,2 % pacientov, ktorí dostávali placebo, a v prípade zvýšenej hladiny ALT 4. stupňa to bolo 0,2 % v porovnaní s 0,0 % pacientov. Zvýšená hladina AST 3. stupňa bola hlásená u 0,5 % pacientov liečených liekom Nerlynx v porovnaní s 0,3 % pacientov, ktorí dostávali placebo, v prípade zvýšenej hladiny AST 4. stupňa to bolo 0,2 % oproti 0,0 % pacientov. Pokiaľ ide o zvýšenú hladinu bilirubínu v krvi, nevyskytli sa žiadne nežiaduce reakcie 3. alebo 4. stupňa.

Iné osobitné populácie

Starší pacienti

V pivotnej štúdii fázy III, ExteNET (3004), bol v skupine pacientov liečených liekom Nerlynx priemerný vek 52 rokov, pričom 1 236 pacientov malo < 65 rokov, 172 malo ≥ 65 rokov, z toho 25 bolo vo veku 75 rokov alebo starších.

K ukončeniu liečby z dôvodu nežiaducich reakcií dochádzalo častejšie vo vekovej skupine ≥ 65 rokov než vo vekovej skupine < 65 rokov. V skupine pacientov liečených liekom Nerlynx to predstavovalo 44,8 % v porovnaní s 25,2 %.

Incidenca závažných nežiaducich reakcií v skupine pacientov liečených Nerlynxom bola 7,0 % v porovnaní s 5,7 % pacientov, ktorí dostávali placebo (vo veku < 65 rokov), resp. 9,9 % v porovnaní s 8,1 % (vo veku ≥ 65 rokov). Medzi najčastejšie hlásené závažné nežiaduce reakcie vo vekovej skupine ≥ 65 rokov patrili vracanie (2,3 %), hnačka (1,7 %), dehydratácia (1,2 %) a zlyhanie obličiek (1,2 %).

Nežiaduce reakcie, ktoré sa objavili počas liečby a viedli k hospitalizácii, sa v skupine pacientov vo veku < 65 rokov vyskytli u 6,3 % pacientov liečených liekom Nerlynx v porovnaní so 4,9 % pacientov, ktorí dostávali placebo a v skupine pacientov vo veku ≥ 65 rokov sa vyskytli u 8,7 % pacientov liečených liekom Nerlynx v porovnaní s 8,1 % pacientov, ktorí dostávali placebo.

Vplyv rasového pôvodu

V pivotnej štúdií fázy III, ExteNET (3004), bola frekvencia nežiaducich udalostí, ktoré sa objavili počas liečby v rámci triedy orgánových systémov poruchy kože a podkožného tkaniva, u ázijských pacientov liečených liekom Nerlynx vyššia než u beloškých pacientov (56,4 % oproti 34,5 %), ale v skupine pacientov, ktorí dostávali placebo, bol výskyt porovnateľný (24,9 % oproti 22,8 %). Zlúčené bezpečnostné údaje 1 710 pacientov liečených liekom Nerlynx v monoterapii preukázali vyššiu incidenciu dermatologických toxicít u ázijských pacientov (57,1 %) v porovnaní s beloškými pacientmi (34,6 %).

V analýze zlúčených bezpečnostných údajov bola väčšina nežiaducich udalostí, ktoré sa objavili počas liečby v rámci triedy orgánových systémov poruchy kože a podkožného tkaniva, u ázijských pacientov 1. stupňa (43,3 %) a 2. stupňa (12,3 %), pričom u beloškých pacientov bola incidenciu udalostí 1. stupňa a 2. stupňa 25,6 %, resp. 7,8 %. Výskyt udalostí 3. stupňa bol podobný pri porovnaní ázijských a beloškých pacientov (1,6 % oproti 1,0 %). Vo frekvencii závažných nežiaducich udalostí v rámci triedy orgánových systémov poruchy kože a podkožného tkaniva nebol medzi ázijskými a beloškými pacientmi žiadny rozdiel. Najčastejšími nežiaducimi udalosťami, ktoré sa objavili počas liečby v rámci triedy orgánových systémov poruchy kože a podkožného tkaniva a vyskytovali sa častejšie u ázijských pacientov ako u beloškých pacientov, bola vyrážka (29,4 % oproti 13,5 %), palmárno-plantárna erytrodyzestézia (9,9 % oproti 1,0 %) a akneiformná dermatitída (6,0 % oproti 1,0 %).

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie po registrácii lieku je dôležité. Umožňuje priebežné monitorovanie pomeru prínosu a rizika lieku. Od zdravotníckych pracovníkov sa vyžaduje, aby hlásili akékoľvek podozrenia na nežiaduce reakcie na **národné centrum hlásenia uvedené v Prílohe V**.

4.9 Predávkovanie

Neexistuje žiadne špecifické antidotum a prínosy hemodialýzy pri liečbe predávkovania liekom Nerlynx nie sú známe. V prípade predávkovania sa má pozastaviť podávanie lieku a majú sa prijať všeobecné podporné opatrenia.

V podmienkach klinického skúšania najčastejšími nežiaducimi reakciami spojenými s predávkovaním boli hnačka spojená s nevoľnosťou alebo bez nej, vracanie a dehydratácia.

V štúdií s eskaláciou dávky u zdravých dobrovoľníkov sa podávali jednotlivé perorálne dávky lieku Nerlynx až do 800 mg. Ukázalo sa, že frekvencia a závažnosť porúch gastrointestinálneho traktu (hnačka, bolesť brucha, nauzea a vracanie) súvisia s dávkou. V rámci klinických skúšaní sa nepodávali jednotlivé dávky lieku Nerlynx vyššie ako 800 mg.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: cytostatiká, iné cytostatiká, inhibítory proteínkináz, ATC kód: L01XE45

Mechanizmus účinku

Neratinib je ireverzibilný inhibítor tyrozínkinázy (TKI) vírusového onkogénneho homológu pan-erytroblastickej leukémie (ERBB), ktorý blokuje transdukciu signálu mitogénneho rastového faktoru prostredníctvom kovalentnej väzby s vysokou afinitou na väzbové miesto ATP 3 receptorov

epidermálneho rastového faktora (EGFR): EGFR (kódovaný ERBB1), HER2 (kódovaný ERBB2) a HER4 (kódovaný ERBB4) alebo ich aktívnych heterodimérov s HER3 (kódované ERBB3). To vedie k trvalej inhibícii týchto dráh podporujúcich rast karcinómov prsníka s amplifikovanými alebo nadmerne exprimovanými HER2 receptormi alebo mutantnými HER2 receptormi. Neratinib sa viaže na receptor HER2, znižuje autofosforyláciu EGFR a HER2, následne signálne dráhy MAPK a AKT a účinne inhibuje proliferáciu nádorových buniek *in vitro*. Neratinib inhiboval bunkové línie karcinómu exprimujúce EGFR a/alebo HER2 s bunkovým IC50 < 100 nM.

Klinická účinnosť a bezpečnosť

V multicentrickej, randomizovanej, dvojito zaslepenej, placebom kontrolovanej pivothnej štúdií fázy III, ExteNET (3004), bolo 2 840 žien so začiatočným štádiom HER2-pozitívnej rakoviny prsníka (lokálne potvrdenej na základe testu), ktoré ukončili adjuvantnú liečbu trastuzumabom, náhodne rozdelených v pomere 1:1 do skupín, ktoré dostávali buď Nerlynx, alebo placebo každý deň počas jedného roka. Medián veku v populácii so zámerom liečby (intention-to-treat, ITT) bol 52 roka (59,9 % bolo vo veku ≥ 50 rokov, 12,3 % bolo vo veku ≥ 65 rokov); 81,0 % predstavovali belošké pacientky, 2,6 % afroamerické pacientky, 13,6 % ázijské pacientky a 2,9 % pacientky inej rasy. Na začiatku štúdie malo 57,7 % ochorenie pozitívne na hormonálne receptory (definované ako ER-pozitívne a/alebo PgR-pozitívne), 27,2 % malo negatívne uzliny, 41,5 % malo jednu až tri pozitívne uzliny a 29,4 % malo štyri alebo viac pozitívnych uzlín. Približne 10 % pacientok malo nádory v I. štádiu, približne 40 % malo nádory v II. štádiu a približne 30 % malo nádory v III. štádiu. Medián času od poslednej adjuvantnej liečby trastuzumabom po randomizáciu bol 4,5 mesiaca.

Primárny koncový bod štúdie bolo prežívanie bez invazívneho ochorenia (iDFS). Sekundárne koncové body štúdie zahŕňali prežívanie bez ochorenia (DFS) vrátane duktálneho karcinómu *in situ* (DFS-DCIS), dĺžka času do vzdialenej recidívy (TTDR), prežívanie bez vzdialeného ochorenia (DDFS), kumulatívny výskyt recidívy v centrálnom nervovom systéme a celkové prežívanie (OS).

Primárna analýza štúdie po 2 rokoch po randomizácii preukázala, že Nerlynx výrazne znížil riziko recidívy invazívneho ochorenia alebo smrti o 33 % (miera rizika = 0,67 s 95 % intervalom spoľahlivosti (0,49; 0,91), dvojitraný p = 0,011) v populácii ITT.

Tabuľka 6: Primárne 2-ročné výsledky účinnosti – populácie ITT a pozitívne na hormonálne receptory, u ktorých uplynul menej ako jeden rok od dokončenia liečby trastuzumabom

Premenná	Odhadovaný počet prípadov bez udalosti za 2 roky ¹ (%)		Miera rizika (95 % interval spoľahlivosti) ²	P-hodnota ³
	Nerlynx (N = 1420)	Placebo (N = 1420)		
Populácia ITT				
Prežívanie bez invazívneho ochorenia	94,2	91,9	0,67 (0,49; 0,91)	0,011
Prežívanie bez ochorenia vrátane duktálneho karcinómu <i>in situ</i>	94,2	91,3	0,62 (0,46; 0,84)	0,002
Prežívanie bez vzdialeného ochorenia	95,3	94,0	0,75 (0,53; 1,06)	0,110
Dĺžka času do vzdialenej recidívy	95,5	94,2	0,74 (0,52; 1,06)	0,102
Recidíva v CNS	0,92	1,16	–	0,586
Populácia pozitívna na hormonálne receptory, u ktorej uplynul menej ako jeden rok od dokončenia liečby trastuzumabom				

Premenná	Odhadovaný počet prípadov bez udalosti za 2 roky ¹ (%)		Miera rizika (95 % interval spoľahlivosti) ²	p-hodnota ³
	Nerlynx (N = 671)	Placebo (N = 668)	Miera rizika (95 % interval spoľahlivosti) ⁴	p-hodnota ⁵
Prežívanie bez invazívneho ochorenia	95,3	90,9	0,50 (0,31; 0,78)	0,003
Prežívanie bez ochorenia vrátane duktálneho karcinómu <i>in situ</i>	95,3	90,1	0,45 (0,28, 0,71)	< 0,001
Prežívanie bez vzdialeného ochorenia	96,1	93,0	0,53 (0,31, 0,88)	0,015
Dĺžka času do vzdialenej recidívy	96,3	93,3	0,53 (0,30; 0,89)	0,018
Recidíva v CNS	0,34	1,01	–	0,189

CNS = centrálny nervový systém.

¹ Počty prípadov bez udalostí pre všetky koncové body okrem recidívy v CNS, pre ktorú je uvedená kumulatívna incidencia.

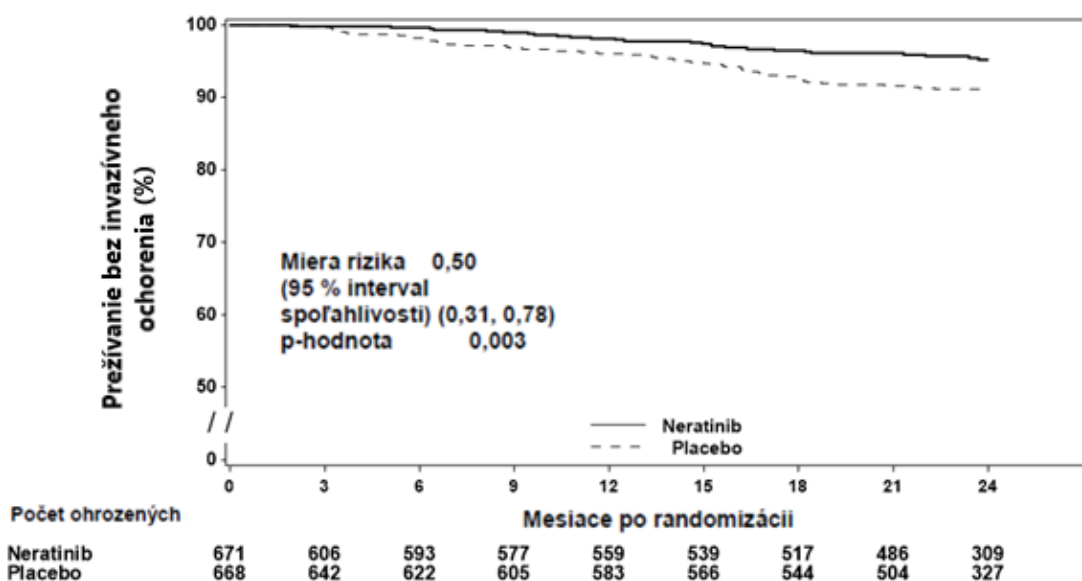
² Stratifikovaný Coxov model proporcionálneho rizika

³ Stratifikovaný 2-stranný log-rank test pre všetky koncové body okrem recidívy v CNS, pre ktorú sa použila Grayova metóda.

⁴ Nestratifikovaný Coxov model proporcionálneho rizik

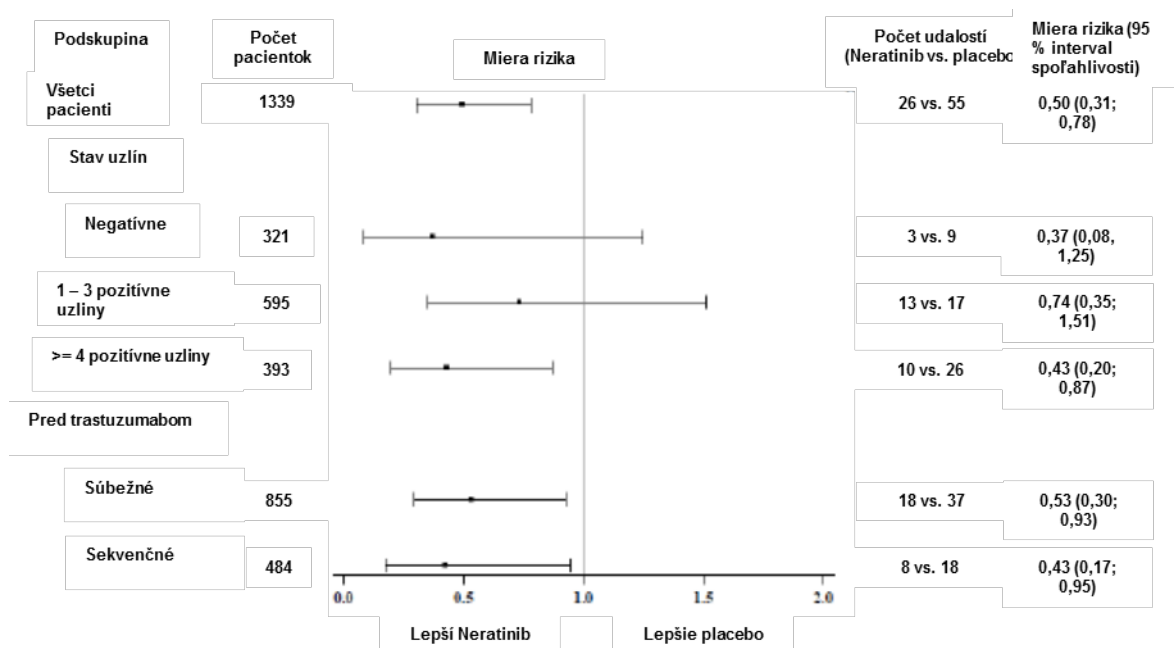
⁵ Nestratifikovaný 2-stranný log-rank test pre všetky koncové body okrem recidívy v CNS, pre ktorú sa použila Grayova metóda.

Obrázok 1: Kaplan-Meierova krivka prežívania bez invazívneho ochorenia – populácia pozitívna na hormonálne receptory, u ktorej uplynul menej ako jeden rok od dokončenia liečby



U pacientok pozitívnych na hormonálne receptory, u ktorých uplynul menej ako jeden rok od dokončenia liečby trastuzumabom, sa relatívny prínos liečby liekom Nerlynx v rámci vopred špecifikovaných podskupín pacientok uvádza na obrázku 2.

Obrázok 2: Pacientky pozitívne na hormonálne receptory, u ktorých uplynul menej ako jeden rok od dokončenia liečby trastuzumabom, prežívanie bez invazívneho ochorenia u jednotlivých podskupín pacientok



Poznámka: Pacienti ($n = 30$) s neznámym stavom uzlín nie sú uvedení, pretože nie je možné odhadnúť mieru rizika.

U pacientok negatívnych na hormonálne receptory, bez ohľadu na čas od liečby trastuzumabom, bola miera rizika pre iDFS po 2 rokoch 0,94 s 95 % intervalom spoľahlivosti (0,61; 1,46). V tejto populácii sa účinnosť nepreukázala.

Približne 75 % pacientok vyjadrilo opätovný súhlas s predĺženým sledovaním presahujúcim 24 mesiacov. Pozorovania s chýbajúcimi údajmi boli cenzurované v posledný deň hodnotenia. Aj keď sa prínos liečby liekom Nerlynx v porovnaní s placebom zachoval päť rokov, rozsah účinku nie je možné spoľahlivo odhadnúť.

Priemerný čas sledovania OS bol v populácii ITT 8,06 rokov; 8,03 rokov v skupine s neratinibom a 8,10 rokov v skupine s placebom, s celkovým počtom 1542 (54,3 %) pacientov, u ktorých sa sledovala miera prežívania počas 8 alebo viac rokov, 746 (52,5 %) v skupine s neratinibom a 796 (56,1 %) v skupine s placebom. Počet úmrtí bol 264 (9,3 %), 127 (8,9 %) u pacientov liečených neratinibom a 137 (9,6 %) u pacientov liečených placebom.

Pri mediáne sledovania 8,06 rokov sa nepozoroval štatisticky významný rozdiel v celkovom prežívaní medzi skupinou liečenou liekom Nerlynx a skupinou liečenou placebom (miera rizika = 0,96 s 95 % intervalom spoľahlivosti (0,75; 1,22)) v ITT populácii.

V populácii pozitívnej na hormonálne receptory, u ktorej uplynul menej ako jeden rok od dokončenia liečby trastuzumabom, bol medián sledovania 8,0 rokov v skupine s neratinibom a 8,1 rokov v skupine s placebom., s celkovým počtom 1339 (47,1 %) pacientov, u ktorých sa sledovala miera prežívania počas 8 alebo viac rokov, 671 (23,6 %) v skupine s neratinibom a 668 (23,5 %) v skupine s placebom. V tejto subpopulácii bol počet úmrtí 55 (8,2 %) u pacientov liečených neratinibom a 68 (10,2 %) u pacientov liečených placebom (miera rizika = 0,83 s 95 % intervalom spoľahlivosti (0,58; 1,18)).

Pediatrická populácia

Európska agentúra pre lieky udelila výnimku z povinnosti predložiť výsledky štúdií vo všetkých podskupinách pediatrickej populácie pre liečbu karcinómu prsníka.

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Hmotnostná bilancia po podaní jednej perorálnej dávky 200 mg neratinibu bola skúmaná u šiestich zdravých jedincov.

Absorpcia

Po perorálnom podaní 240 mg neratinibu bola absorpcia pomalá a maximálna plazmatická koncentrácia neratinibu nastala približne 7 hodín po podaní. Pri užití jednej dávky 240 mg neratinibu spolu s jedlom sa zvýšila hodnota C_{max} približne o 17 % a hodnota AUC o 13 % v porovnaní s podaním nalačno. Pri užití jednej dávky 240 mg neratinibu spolu s jedlom bohatým na tuky sa zvýšila hodnota C_{max} aj AUC približne o 100 %. Celkové vylúčené množstvo (exkrécia močom a stolicou) neratinibu v nezmenenej forme a vo forme metabolitov v štúdiu hmotnostnej bilancie preukázalo, že absorbovaná časť neratinibu predstavuje najmenej 10 % a pravdepodobne viac ako 20 %. Navyše predpovede založené na modeloch naznačujú, že celková časť absorbovaná z čreva je 26 %. Rozpustnosť neratinibu *in vitro* je závislá od hodnoty pH. Liečba, ktorá zvyšuje hodnotu pH v gastrointestinálnom trakte, môže znížiť absorpciu neratinibu a tým znížiť systémovú expozíciu.

Distribúcia

Väzba neratinibu na ľudské plazmatické bielkoviny vrátane kovalentnej väzby na ľudský sérový albumín (HSA) bola vyššia ako 98 % a nezávislá od koncentrácie testovaného neratinibu. Neratinib sa viazal prevažne na HSA a ľudský alfa-1 kyslý glykoproteín (AAG). Väzba hlavného metabolitu M6 (M6) na ľudské plazmatické proteíny bola vyššia ako 99 % a nezávislá od koncentrácií testovaného M6.

V štúdiách *in vitro* sa preukázalo, že neratinib je substrátom pre P-glykoproteín (P-gp) (pozri časť 4.2, časť 4.3, časť 4.4 a časť 4.5) a BCRP. V štúdiách *in vitro* sa preukázalo, že neratinib a jeho hlavný metabolit M6 nie sú substrátmi pre pečenevé absorpčné transportéry OATP1B1*1a a OATP1B3 pri koncentracii 10 μ M.

Biotransformácia

Neratinib sa metabolizuje najmä v pečenevých mikrozómoch prostredníctvom CYP3A4 a v menšej miere prostredníctvom monooxygenázy obsahujúcej flavín (FMO).

Predbežné profilovanie metabolitov v ľudskej plazme indikuje, že po perorálnom podaní neratinib prechádza oxidačným metabolizmom prostredníctvom CYP3A4. Cirkulujúce metabolity zahŕňajú neratinib pyridín N-oxid (M3), N-desmetyl neratinib (M6), neratinib dimetylamín N-oxid (M7) a stopy hydroxyl neratinib N-oxidu a neratinib bis-N-oxidu (M11). Neratinib predstavuje najvýznamnejšiu zložku v plazme a medzi cirkulujúcimi metabolitmi (M2, M3, M6, M7 a M11) nie je koncentrácia žiadneho z nich vyššia ako 8 % neratinibu spolu s celkovou expozíciou metabolitu po perorálnom podaní neratinibu. Metabolity neratinibu M3, M6, M7 a M11 vykázali podobné účinky ako neratinib, či už v enzýmových testoch *in vitro* (testy väzieb) alebo bunkových testoch oproti bunkám exprimujúcim ERBB1, ERBB2 (HER2) a ERBB4.

Na základe expozícií v rovnovážnom stave je neratinib z väčšej časti zodpovedný za farmakologickú účinnosť (73 %), pričom 20 % je sprostredkovaných expozíciou M6, 6 % je sprostredkovaných M3 a k AUC len nepatrne prispieva (<1 %) M7 a M11.

Eliminácia

U pacientov po jednotlivých dávkach neratinibu bol priemerný zdanlivý polčas v plazme 17 hodín.

Neratinib sa vylučuje najmä stolicou

Po podaní jednej rádioaktívne označenej dávky v podobe perorálneho roztoku s 240 mg neratinibu sa 95,5 % podanej dávky získalo späť v stolici a 0,96 % v moči.

Vylučovanie bolo rýchle a úplné, pričom väčšina dávky sa vylúčila stolicou do 48 hodín a 96,5 % celkového množstva rádioaktívne označeného liečiva sa vylúčilo stolicou po 8 dňoch.

Nezmenený neratinib predstavuje najvýznamnejšiu zložku v stolici, ktorá zodpovedá 62,1 % celkovej dávky vylúčennej v stolici. Najviac sa vyskytujúcim metabolitom v stolici bol M6 (19,7 % podanej dávky), následne M2, M3 a M7, všetky pod 10 % podanej dávky.

Interakcie liekov

Účinnok induktora CYP3A4/P-gp na neratinib

Po súbežnom použití 240 mg neratinibu s opakovanými dávkami 600 mg rifampicínu, silného induktora CYP3A4/P-gp, expozície neratinibu boli v porovnaní s podávaním samotného neratinibu významne znížené o 76 % pre C_{max} a 87 % pre AUC. (pozri časť 4.3 a 4.5)

Účinnok inhibítora CYP3A4/P-gp na neratinib

Po súbežnom použití jednorazovej perorálnej dávky 240 mg neratinibu v prítomnosti ketokonazolu (400 mg raz denne počas 5 dní), silného inhibítora CYP3A4/P-gp, sa v porovnaní s podávaním samotného neratinibu zvýšila systémová expozícia neratinibu 3,2-násobne pre C_{max} a 4.8-násobne pre AUC.

Predpovede založené na modeloch naznačujú, že pri súbežnom použití jednorazovej perorálnej dávky 240 mg neratinibu v prítomnosti flukonazolu (200 mg raz denne počas 8 dní), stredne silného inhibítora CYP3A4, sa v porovnaní s podávaním samotného neratinibu zvyšuje systémová expozícia neratinibu 1,3-násobne pre C_{max} a 1,7-násobne pre AUC.

Predpovede založené na modeloch naznačujú, že pri súbežnom použití jednorazovej perorálnej dávky 240 mg neratinibu v prítomnosti verapamilu (120 mg dvakrát denne počas 8 dní), stredne silného inhibítora CYP3A4/P-gp, sa zvyšuje v porovnaní s podávaním samotného neratinibu systémová expozícia neratinibu 3,0-násobne pre C_{max} a 4,0-násobne pre AUC (pozri časť 4.2, časť 4.4 a časť 4.5).

Účinnok liečiv ovplyvňujúcich hodnotu pH v žalúdku na neratinib

Súbežné užívanie lanzoprazolu (1x300 mg) s jednorazovou dávkou 240 mg neratinibu u zdravých dobrovoľníkov viedlo k zníženiu expozície neratinibu asi o 70 % a súbežné užívanie ranitidínu (1x300 mg) s jednorazovou dávkou 240 mg neratinibu u zdravých dobrovoľníkov viedlo k zníženiu expozície neratinibu asi o 50 %. Veľkosť interakcie ranitidínu na AUC neratinibu bola znížená asi o 25 % podaním ranitidínu (2x150 mg) 2 hodiny po podaní neratinibu (pozri časť 4.2, časť 4.4 a časť 4.5).

Účinnok inej liečby na neratinib

Pri súbežnom podávaní neratinibu s kapecitabínom, paklitaxelom, trastuzumabom, vinorelbínom alebo antidiarióik (loperamid) sa nezaznamenali žiadne zjavné klinicky relevantné liekové interakcie (pozri časť 4.5).

Účinnok neratinibu na CYP substráty

Neratinib a metabolit M6 neboli silné priame inhibítory CYP1A2, 2A6, 2B6, 2C8, 2C9, 2D6 alebo 3A4. Časovo závislá inhibícia CYP3A4 a CYP2B6 neratinibom a M6 sa nedá vylúčiť. Neratinib neindukoval CYP1A2, 2B6, 2C9 alebo 3A4.

Účinnok neratinibu na transportéry

Nie je žiadna klinicky relevantná inhibícia účinnosti ľudského efluxného transportéra BSEP *in vitro*, s hlásenou hodnotou IC₅₀ > 10 μmól. Zdá sa, že neratinib pri koncentrácii 10 μmól inhibuje efluxný transportér BCRP, čo môže byť klinicky relevantné na úrovni čreva (pozri časť 4.5).

V *in vitro* štúdiách bol neratinib inhibítorom efluxných transportérov P-glykoproteínu (P-gp), čo bolo ďalej potvrdené v klinickej štúdii. Viacnásobné perorálne dávky neratinibu 240 mg zvyšujú expozíciu digoxínu (54 % zvýšenie C_{max} a 32 % zvýšenie AUC) bez vplyvu na úroveň jeho renálneho klírens (pozri časť 4.4 a časť 4.5).

Neratinib nemal žiadny inhibičný účinok na absorpčné transportéry OATP1B1*1a, OATP1B3, OAT1, OAT3 a OCT2, s hlásenou hodnotou IC₅₀ > 10 μmól. Neratinib nemal žiadny inhibičný účinok na OCT1 absorpčný transportér, s IC₅₀ 2,9 μmól.

Osobitné populácie

Porucha funkcie obličiek

Farmakokinetické štúdie u pacientov s poruchou funkcie obličiek alebo pacientov podstupujúcich dialýzu sa nevykonali. Pri farmakokinetickom modelovaní populácie sa zistilo, že klírens kreatinínu

nevysvetľuje variabilitu medzi pacientmi, preto sa u pacientov s miernou až stredne závažnou poruchou funkcie obličiek neodporúčajú úpravy dávky (pozri časť 4.2 a časť 4.4).

Porucha funkcie pečene

Neratinib sa vo veľkej miere metabolizuje v pečeni. U jedincov s už existujúcou závažnou poruchou funkcie pečene (skóre C podľa klasifikácie Child Pugh) bez prítomnosti rakoviny bol klírens neratinibu znížený o 36 % a expozícia neratinibu sa v porovnaní so zdravými dobrovoľníkmi zvýšila približne 3-násobne (pozri časť 4.2 a časť 4.3).

5.3 Predklinické údaje o bezpečnosti

Nežiaduce reakcie, ktoré neboli pozorované v klinických štúdiách, ale boli pozorované u zvierat pri expozíciách podobných klinickým expozíciám, ktoré môžu byť dôležité pre klinické použitie, boli tieto:

Karcinogenéza, mutagenéza

Nerlynx nebol v štandardnej sérii štúdií genotoxicity klastogénny ani mutagénny.

Metabolity neratinibu M3, M6, M7 a M11 sú v štandardnej sérii štúdií genotoxicity *in vitro* negatívne.

Šesťmesačná štúdia karcinogenity u transgenických myší Tg.rasH2 a údaje z 2 rokov u potkanov neukázali žiadne prejavy karcinogénneho potenciálu.

Reprodukčná toxicita

V prípade králikov sa nezistili žiadne účinky na párenie alebo schopnosť gravidity zvierat, pozoroval sa však embryofetálna letalita a morfológické anomálie plodu (napr. vykľutená hlava, dilatácia mozgových komôr a deformácia predných fontanel a zväčšenie predných a/alebo zadných fontanel) pri dávkach, ktoré sa môžu považovať za klinicky relevantné.

6. FARMACEUTICKÉ INFORMÁCIE

6.1 Zoznam pomocných látok

Jadro tablety

manitol (E421)
mikrokryštalická celulóza
krospovidón
povidón
koloidný bezvodý oxid kremičitý
stearát horečnatý

Obal tablety

polyvinylalkohol
oxid titaničitý (E171)
makrogol
mastenec
železitá červeň (E172)

6.2 Inkompatibility

Neaplikovateľné.

6.3 Čas použiteľnosti

3 roky.

6.4 Špeciálne upozornenia na uchovávanie

Fľašku udržiavajte dôkladne uzatvorenú na ochranu pred vlhkosťou.

Tento liek nevyžaduje žiadne zvláštne teplotné podmienky na uchovávanie.

6.5 Druh obalu a obsah balenia

Biela 60 ml okrúhla fľaška z vysokohustotného polyetylénu (HDPE) s polypropylénovým detským bezpečnostným uzáverom a vnútornou tesniacou fóliou.

V každej fľaške je k tabletám priložená HDPE nádobka s vysušovadlom obsahujúca 1 g silikagélu.

Každá fľaška obsahuje 180 tabliet.

6.6 Špeciálne opatrenia na likvidáciu

Všetok nepoužitý liek alebo odpad vzniknutý z lieku sa má zlikvidovať v súlade s národnými požiadavkami.

7. DRŽITEĽ ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

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

8. REGISTRAČNÉ ČÍSLO (ČÍSLA)

EU/1/18/1311/001

9. DÁTUM PRVEJ REGISTRÁCIE/PREDĹŽENIA REGISTRÁCIE

Dátum prvej registrácie: 31. august 2018

10. DÁTUM REVÍZIE TEXTU

Podrobné informácie o tomto lieku sú dostupné na internetovej stránke Európskej agentúry pre lieky <http://www.ema.europa.eu>.

PRÍLOHA II

- A. VÝROBCA ZODPOVEDNÝ ZA UVOLENIE ŠARŽE**
- B. PODMIENKY ALEBO OBMEDZENIA TÝKAJÚCE SA VÝDAJA A POUŽITIA**
- C. ĎALŠIE PODMIENKY A POŽIADAVKY REGISTRÁCIE**
- D. PODMIENKY ALEBO OBMEDZENIA TÝKAJÚCE SA BEZPEČNÉHO A ÚČINNÉHO POUŽÍVANIA LIEKU**

A. VÝROBCA ZODPOVEDNÝ ZA UVOĽNENIE ŠARŽE

Názov a adresa výrobcu zodpovedného za uvoľnenie šarže

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

B. PODMIENKY ALEBO OBMEDZENIA TÝKAJÚCE SA VÝDAJA A POUŽITIA

Výdaj lieku je viazaný na lekársky predpis s obmedzením predpisovania (pozri Prílohu I: Súhrn charakteristických vlastností lieku, časť 4.2).

C. ĎALŠIE PODMIENKY A POŽIADAVKY REGISTRÁCIE

- **Periodicky aktualizované správy o bezpečnosti**

Požiadavky na predloženie periodicky aktualizovaných správ o bezpečnosti tohto lieku sú stanovené v zozname referenčných dátumov Únie (zoznam EURD) v súlade s článkom 107c ods. 7 smernice 2001/83/ES a všetkých následných aktualizácií uverejnených na európskom internetovom portáli pre lieky.

Držiteľ rozhodnutia o registrácii predloží prvú periodicky aktualizovanú správu o bezpečnosti tohto lieku do 6 mesiacov od registrácie.

D. PODMIENKY ALEBO OBMEDZENIA TÝKAJÚCE SA BEZPEČNÉHO A ÚČINNÉHO POUŽÍVANIA LIEKU

- **Plán riadenia rizík (RMP)**

Držiteľ rozhodnutia o registrácii vykoná požadované činnosti a zásahy v rámci dohľadu nad liekmi, ktoré sú podrobne opísané v odsúhlasenom RMP predloženom v module 1.8.2 registračnej dokumentácie a vo všetkých ďalších odsúhlasených aktualizáciách RMP.

Aktualizovaný RMP je potrebné predložiť:

- na žiadosť Európskej agentúry pre lieky,
- vždy v prípade zmeny systému riadenia rizík, predovšetkým v dôsledku získania nových informácií, ktoré môžu viesť k výraznej zmene pomeru prínosu a rizika, alebo v dôsledku dosiahnutia dôležitého medzníka (v rámci dohľadu nad liekmi alebo minimalizácie rizika).
- **Dodatočné opatrenia na minimalizáciu rizika**

Pred uvedením lieku Nerlynx na trh v každom členskom štáte sa držiteľ rozhodnutia o registrácii (MAH) musí s príslušným vnútroštátnym orgánom dohodnúť na obsahu a formáte vzdelávacieho programu vrátane komunikačných prostriedkov, spôsobov distribúcie a všetkých ďalších aspektov programu.

Držiteľ rozhodnutia o registrácii zabezpečí, aby v každom členskom štáte, v ktorom je liek Nerlynx uvedený na trh, všetci zdravotnícki pracovníci, od ktorých sa očakáva, že budú pravdepodobne predpisovať/vydávať liek Nerlynx, ako aj všetci pacienti/opatrovatelia, ktorí budú pravdepodobne Nerlynx používať, dostali nasledujúci vzdelávací balíček:

- vzdelávací materiál pre lekárov;
- informačný balíček pre pacienta.

Vzdelávací materiál pre lekárov má obsahovať:

- súhrn charakteristických vlastností lieku,
- príručka pre zdravotníckych pracovníkov,

- vzdelávací materiál pre pacientov.
 - **Príručka pre zdravotníckych pracovníkov** bude obsahovať tieto kľúčové prvky:
- názov lieku, liečivo a schválená indikácia lieku,
- relevantné informácie o bezpečnostných obavách „Gastrointestinálna toxicita (hnačka)“ (napr. závažnosť, intenzita, frekvencia, čas do nástupu, trvanie, prípadne reverzibilita nežiaducich účinkov),
- podrobné informácie o populácii vystavenej vyššiemu riziku bezpečnostných obáv,
- kľúčová informácia, ktorá sa má odovzdať v rámci poradenstva pacientom, o prevencii a minimalizácii gastrointestinálnej toxicity prostredníctvom náležitého sledovania a liečby:
 - profylaktická liečba pomocou liekov proti hnačke,
 - úprava stravy,
 - úprava dávky (s pokynmi na úpravu dávky)/ukončenie liečby,
- dôležitosť odovzdania vzdelávacieho materiálu pacientom/opatrovateľom na konci poradenstva,
- poznámky o dôležitosti hlásenia nežiaducich reakcií.
 - **Vzdelávací materiál pre pacientov:**

Informačný balíček pre pacientov má obsahovať:

- písomnú informáciu pre používateľa,
- príručku k liečbe pre pacientov/opatrovateľov,
- „Denník mojej liečby“.

Príručka pre pacientov/opatrovateľov musí obsahovať nasledujúce kľúčové správy (v laickom jazyku)

- názov lieku, liečivo a schválená indikácia lieku,
- relevantné informácie o gastrointestinálnej toxicite (hnačka) [napr. podrobný opis prejavov a príznakov (závažnosť, intenzita, frekvencia, čas do nástupu, trvanie, riziká a následky)],
- kľúčové informácie o spôsobe prevencie a minimalizácii gastrointestinálnej toxicity prostredníctvom náležitého sledovania (s odkazom na denník liečby) a liečby:
 - profylaktická liečba pomocou liekov proti hnačke,
 - úprava stravy,
 - kedy treba informovať zdravotníckeho pracovníka a dôležitosť tohto hlásenia pre ďalšiu úpravu liečby,
- poznámka o dôležitosti prečítania písomnej informácie pre používateľa,
- poznámky o dôležitosti hlásenia nežiaducich reakcií.

PRÍLOHA III

OZNAČENIE OBALU A PÍSOMNÁ INFORMÁCIA PRE POUŽÍVATEĽA

A. OZNAČENIE OBALU

ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA VONKAJŠOM OBALE A VNÚTORNOM OBALE

ŠKATUEKA A FEAŠKA

1. NÁZOV LIEKU

Nerlynx 40 mg filmom obalené tablety

neratinib

2. LIEČIVO (LIEČIVÁ)

Každá filmom obalená tableta obsahuje neratinibmaleinát zodpovedajúci 40 mg neratinibu.

3. ZOZNAM POMOCNÝCH LÁTOK

4. LIEKOVÁ FORMA A OBSAH

180 tabliet

5. SPÔSOB A CESTA (CESTY) PODÁVANIA

Pred použitím si prečítajte písomnú informáciu pre používateľa.

Perorálne použitie.

6. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, ŽE LIEK SA MUSÍ UCHOVÁVAŤ MIMO DOHLĀDU A DOSAHU DETÍ

Uchovávajte mimo dohľadu a dosahu detí.

7. INÉ ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE (UPOZORNENIA), AK JE TO POTREBNÉ

Neprehltnite vysušovadlo.

8. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP

9. ŠPECIÁLNE PODMIENKY NA UCHOVÁVANIE

Fľašku udržiavajte dôkladne uzatvorenú na ochranu pred vlhkosťou.

10. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIA NA LIKVIDÁCIU NEPOUŽITÝCH LIEKOV ALEBO ODPADOV Z NICH VZNIKNUTÝCH, AK JE TO VHODNÉ

Všetok nepoužitý liek alebo odpad vzniknutý z lieku sa má zlikvidovať v súlade s národnými požiadavkami.

11. NÁZOV A ADRESA DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCI

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

12. REGISTRAČNÉ ČÍSLO

EU/1/18/1311/001

13. ČÍSLO ŠARŽE

Lot

14. ZATRIEDENIE LIEKU PODĽA SPÔSOBU VÝDAJA

15. POKYNY NA POUŽITIE

16. INFORMÁCIE V BRAILLOVOM PÍSME

Škatuľka :
nerlynx 40 mg

17. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – DVOJROZMERNÝ ČIAROVÝ KÓD

Škatuľka :
Dvojrozmerný čiarový kód so špecifickým identifikátorom.

18. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – ÚDAJE ČITATEĽNÉ ĽUDSKÝM OKOM

Škatuľka :
PC:
SN:
NN:

B. PÍSOMNÁ INFORMÁCIA PRE POUŽÍVATEĽA

Písomná informácia pre používateľa

Nerlynx 40 mg filmom obalené tablety

neratinib

▼ Tento liek je predmetom ďalšieho monitorovania. To umožní rýchle získanie nových informácií o bezpečnosti. Môžete prispieť tým, že nahlásite akékoľvek vedľajšie účinky, ak sa u vás vyskytnú. Informácie o tom, ako hlásiť vedľajšie účinky, nájdete na konci časti 4.

Pozorne si prečítajte celú písomnú informáciu predtým, ako začnete užívať tento liek, pretože obsahuje pre vás dôležité informácie.

- Túto písomnú informáciu si uschovajte. Možno bude potrebné, aby ste si ju znovu prečítali.
- Ak máte akékoľvek ďalšie otázky, obráťte sa na svojho lekára alebo lekárnika.
- Tento liek bol predpísaný iba vám. Nedávajte ho nikomu inému. Môže mu uškodiť, dokonca aj vtedy, ak má rovnaké prejavy ochorenia ako vy.
- Ak sa u vás vyskytne akýkoľvek vedľajší účinok, obráťte sa na svojho lekára alebo lekárnika. To sa týka aj akýchkoľvek vedľajších účinkov, ktoré nie sú uvedené v tejto písomnej informácii. Pozri časť 4.

V tejto písomnej informácii sa dozviete:

1. Čo je Nerlynx a na čo sa používa
2. Čo potrebujete vedieť predtým, ako užijete Nerlynx
3. Ako užívať Nerlynx
4. Možné vedľajšie účinky
5. Ako uchovávať Nerlynx
6. Obsah balenia a ďalšie informácie

1. Čo je Nerlynx a na čo sa používa

Čo je Nerlynx

Nerlynx obsahuje liečivo „neratinib“. Patrí do skupiny liekov, ktoré sa nazývajú „inhibítory tyrozínkinázy“ a používajú sa na blokovanie rakovinových buniek a liečbu rakoviny prsníka.

Na čo sa Nerlynx používa

Nerlynx sa používa u pacientov s rakovinou prsníka v začiatočnom štádiu:

- ktorá je pozitívna na hormonálny receptor (HR-pozitívna) a pozitívna na receptor 2 ľudského epidermálneho rastového faktora (HER2-pozitívna) a
- ktorí boli predtým liečení iným liekom nazývaným trastuzumab.

„Receptor HER2“ je proteín, ktorý sa nachádza na povrchu buniek v tele. Pomáha kontrolovať rast zdravých buniek prsníka. V prípade HER2-pozitívnej rakoviny prsníka sa na povrchu rakovinových buniek nachádza veľké množstvo receptorov HER2. To má za následok rýchlejšie delenie a rast rakovinových buniek.

„Hormonálne receptory“ sú tiež proteíny, ktoré sú vylučované vo vnútri buniek niektorých špecifických tkanív. Estrogény a progesterón sa viažu na tieto proteíny a regulujú činnosť bunky. V prípade HR-pozitívnej rakoviny prsníka sa môže pomocou estrogénov a/alebo progesterónu zrýchliť delenie a rast rakovinových buniek.

Pred použitím lieku Nerlynx sa musia vykonať testy na preukázanie, či je karcinóm HR-pozitívny a HER2-pozitívny. Zároveň musíte byť predtým liečení trastuzumabom.

Ako Nerlynx pôsobí

Nerlynx blokuje receptory HER2 na rakovinových bunkách. Tým pomáha zastaviť delenie a rast buniek.

2. Čo potrebujete vedieť predtým, ako užijete Nerlynx

Neužívajte Nerlynx

- ak ste alergický na neratinib alebo na ktorúkoľvek z ďalších zložiek tohto lieku (uvedených v časti 6),
- ak máte závažný problém s pečeňou,
- ak užívate rifampicín (liek na tuberkulózu),
- ak užívate karbamazepín alebo fenytoín (lieky na záchvaty),
- ak užívate ľubovník bodkovaný (rastlinný liek na depresiu).

Upozornenia a opatrenia

Predtým, ako začnete užívať Nerlynx, obráťte sa na svojho lekára alebo lekárnika.

Keď začnete užívať Nerlynx, musíte tiež užívať lieky proti hnačke

Nerlynx môže na začiatku liečby spôsobiť hnačku. Mali by ste užívať lieky proti hnačke, aby ste predišli závažnému priebehu hnačky a aby ste počas liečby liekom Nerlynx predišli dehydratácii.

Testy a kontroly problémov s pečeňou

Nerlynx môže spôsobovať zmeny vo funkcii pečene – tieto zmeny sa prejavia v krvných testoch. Váš lekár vykoná krvné testy pred liečbou a počas liečby liekom Nerlynx. Ak sa v pečevných testoch preukáza závažné problémy, váš lekár liečbu liekom Nerlynx ukončí.

Deti a dospievajúci

Nepoužívajte u detí mladších ako 18 rokov. Bezpečnosť lieku Nerlynx a jeho účinnosť nebola v tejto vekovej skupine skúmaná.

Iné lieky a Nerlynx

Ak teraz užívate, alebo ste v poslednom čase užívali, či práve budete užívať ďalšie lieky, povedzte to svojmu lekárovi alebo lekárnikovi. Je to potrebné, pretože Nerlynx môže ovplyvniť pôsobenie niektorých iných liekov. Iné lieky môžu takisto ovplyvniť pôsobenie lieku Nerlynx.

Informujte svojho lekára alebo lekárnika, najmä ak užívate niektorý z týchto liekov:

- rifampicín – liek na tuberkulózu,
- karbamazepín, fenobarbital alebo fenytoín – lieky na záchvaty,
- ľubovník bodkovaný – rastlinný liek na depresiu,
- ketokonazol, vorikonazol, itraconazol alebo flukonazol – lieky na plesňové infekcie,
- erytromycín alebo klaritromycín – lieky na bakteriálne infekcie,
- inhibítory proteázy – antivirotiká,
- nafazodón - liek na liečbu depresie,
- diltiazem alebo verapamil – lieky na vysoký krvný tlak a bolesť v hrudníku,
- dabigatran alebo digoxín – liek na srdcové ťažkosti,
- rosuvastatín – liek na liečbu vysokej hladiny cholesterolu v krvi
- irinotekan – liek na kolorektálny karcinóm
- sulfasalazín – liek na zápalové ochorenie čriev
- lieky na žalúdočné ťažkosti, napr.:
 - lanzoprazol, omeprazol alebo podobné lieky nazývané „inhibítory protónovej pumpy“ alebo PPI sa neodporúča
 - ranitidín, cimetidín alebo podobné lieky nazývané „antagonisty receptora H2“ – Neratinib sa má užívať 10 hodín po podaní antagonistu receptora H2 a aspoň 2 hodiny pred podaním ďalšej dávky antagonistu receptora H2,
 - antacidové lieky – medzi dávkou týchto liekov a podaním lieku Nerlynx sa má dodržať odstup aspoň 3 hodiny.

Ak užívate niektorý z uvedených liekov (alebo ak si nie ste istí), poraďte sa predtým, ako začnete užívať liek Nerlynx, so svojim lekárom alebo lekárnikom.

Nerlynx a jedlo a nápoje

Počas užívania lieku Nerlynx nekonzumujte grapefruit alebo granátové jablko – to znamená, že ho nemáte jesť, nemáte piť jeho šťavu ani nemáte užívať doplnky, ktoré ho môžu obsahovať. Je to dôležité, pretože toto ovocie môže vzájomne reagovať s liekom Nerlynx a ovplyvniť spôsob jeho účinku.

Tehotenstvo

Ak ste tehotná, lekár pred podaním lieku posúdi potenciálny prínos pre vás a riziko pre plod. Ak otehotníte počas užívania tohto lieku, lekár posúdi potenciálny prínos pokračovania v liečbe pre vás a riziko pre plod.

Antikoncepcia

Ženy, ktoré môžu otehotnieť, musia používať účinnú metódu antikoncepcie vrátane bariérovej metódy:

- počas užívania lieku Nerlynx a
- počas jedného mesiaca po ukončení liečby.

Muži musia používať účinnú bariérovú metódu antikoncepcie, napríklad kondóm:

- počas užívania Nerlynxu a
- počas troch mesiacov po ukončení liečby.

Dojčenie

Pred užívaním lieku Nerlynx sa poraďte so svojim lekárom, ak dojčíte alebo plánujete dojčiť, pretože malé množstvá tohto lieku môžu prechádzať do materského mlieka. Váš lekár s vami prediskutuje prínosy a riziká užívania lieku Nerlynx počas tohto obdobia.

Vedenie vozidiel a obsluha strojov

Nerlynx má malý alebo mierny vplyv na schopnosť viesť vozidlá a obsluhovať stroje. Vedľajšie účinky lieku Nerlynx (napríklad dehydratácia a závraty v dôsledku hnačky, únava a synkopy) môžu ovplyvniť vykonávanie úloh, ktoré si vyžadujú úsudok, motorické alebo kognitívne schopnosti.

3. Ako užívať Nerlynx

Vždy užívajte tento liek presne tak, ako vám povedal váš lekár. Ak si nie ste niečím istý, overte si to u svojho lekára alebo lekárnika.

Aké množstvo lieku Nerlynx treba užiť

Odporúčaná dávka lieku Nerlynx je 6 tabliet raz denne (celkovo 240 mg).

- Tablety užívajte s jedlom. Tablety nedrvté ani nerozpúšťajte. Neprehltnite vysušovadlo.
- Všetky tablety zapite vodou a užite ich približne v rovnakom čase každý deň, najlepšie ráno.

Liečba trvá jeden rok.

Keď začnete užívať liek Nerlynx, musíte tiež užívať lieky proti hnačke

Nerlynx môže na začiatku liečby spôsobovať hnačku, ak sa neužívajú lieky proti hnačke na zabránenie hnačke alebo na jej zmiernenie. K hnačke zvyčajne dochádza na začiatku liečby liekom Nerlynx, môže mať závažný priebeh a viesť k dehydratácii.

- Začnite užívať lieky proti hnačke hneď s prvou dávkou lieku Nerlynx.
- Váš lekár vás bude informovať, ako sa majú užívať lieky proti hnačke.
- Lieky proti hnačke užívajte nepretržite počas prvého mesiaca alebo až prvých dvoch mesiacov liečby liekom Nerlynx. Váš lekár vám povie, či aj po prvých dvoch mesiacoch musíte na kontrolu hnačky ďalej užívať lieky proti hnačke.
- Váš lekár vám tiež povie, či kvôli hnačke musíte zmeniť dávku lieku Nerlynx.

Ak užijete viac Nerlynxu, ako máte, obráťte sa ihneď na svojho lekára, alebo choďte rovno do nemocnice. Vezmite so sebou škatuľku s liekmi.

Medzi niektoré vedľajšie účinky spojené s užitím väčšieho množstva lieku Nerlynx, ako sa má, patria: hnačka, nevoľnosť, vracanie a dehydratácia.

Ak zabudnete užiť Nerlynx

- Ak zabudnete užiť dávku, počkajte do ďalšieho dňa, kým si vezmete ďalšiu dávku.
- Neužívajte dvojnásobnú dávku, aby ste nahradili vynechanú dávku.

Ak prestanete užívať Nerlynx

- Neprestávajte užívať Nerlynx bez toho, aby ste sa poradili so svojim lekárom.

Ak máte akékoľvek ďalšie otázky týkajúce sa použitia tohto lieku, opýtajte sa svojho lekára alebo lekárnik.

4. Možné vedľajšie účinky

Tak ako všetky lieky, aj tento liek môže spôsobovať vedľajšie účinky, hoci sa neprejavia u každého. Pri použití tohto lieku sa môžu vyskytnúť tieto vedľajšie účinky:

Hnačka

Nerlynx môže na začiatku liečby spôsobovať hnačku, ak sa neužívajú lieky proti hnačke na zabránenie hnačke alebo na jej zmiernenie. Hnačka môže mať závažný priebeh a môže viesť k dehydratácii. Viac informácií o liekoch proti hnačke, ktoré je potrebné užívať súbežne s liekom Nerlynx, nájdete v časti 3.

Obráťte sa na svojho lekára, ak:

- máte hnačku, ktorá pretrváva dlhší čas – poradí vám, ako dostať hnačku pod kontrolu,
- pociťujete závraty alebo slabosť z hnačky – choďte prípadne hneď do nemocnice.

Problémy s pečeňou

Nerlynx môže spôsobovať zmeny vo funkcii pečene – tieto zmeny sa prejavia v krvných testoch. Môžu, ale aj nemusia, sa u vás objaviť prejavy alebo symptómy problémov s pečeňou (napr. žltá pokožka a/alebo očné bielka, tmavý moč alebo svetlá stolica). Váš lekár bude vykonávať krvné testy pred liečbou a počas liečby liekom Nerlynx. Ak výsledky pečeňových testov preukážu závažné problémy, lekár vašu liečbu liekom Nerlynx ukončí.

Ďalšie vedľajšie účinky

Ak spozorujete ktorýkoľvek z nasledujúcich vedľajších účinkov, ihneď to oznámte lekárovi alebo lekárnikovi:

Veľmi časté: môžu postihovať viac ako 1 z 10 osôb

- hnačka,
- bolesť brucha, pocit nevoľnosti alebo vracanie, znížená chuť do jedla,
- sucho v ústach alebo zapálená ústna dutina vrátane pľuzgierikov a áft,
- vyrážka,
- svalové spazmy alebo kŕče,
- pocit veľkej únavy.

Časté: môžu postihovať menej ako 1 osobu z 10 osôb

- pocit pálenia pri močení a častá a naliehavá potreba močiť (môže ísť o príznaky infekcie močových ciest),
- dehydratácia,
- krvácanie z nosa,
- mierna žalúdočná nevoľnosť,
- sucho v ústach,
- zmeny vo výsledkoch krvných pečeňových testov,

- problémy s nechtami vrátane štiepenia alebo zmeny sfarbenia nechtov,
- suchá pokožka vrátane popraskanej kože,
- zmeny v testoch funkcie obličiek,
- úbytok hmotnosti.

Menej časté: môžu postihovať menej ako 1 osobu zo 100 osôb

- zlyhanie obličiek,
- zmeny vo výsledkoch krvných pečeňových testov (t. j. zvýšená hladina bilirubínu v krvi).

Ak spozorujete niektorý z uvedených vedľajších účinkov, oznámte to svojmu lekárovi alebo lekárnikovi.

Hlásenie vedľajších účinkov

Ak sa u vás vyskytne akýkoľvek vedľajší účinok, obráťte sa na svojho lekára alebo lekárnik. To sa týka aj akýchkoľvek vedľajších účinkov, ktoré nie sú uvedené v tejto písomnej informácii. Vedľajšie účinky môžete hlásiť aj priamo na národné centrum hlásenia uvedené v [Prílohe V](#). Hlásením vedľajších účinkov môžete prispieť k získaniu ďalších informácií o bezpečnosti tohto lieku.

5. Ako uchovávať Nerlynx

Tento liek uchovávajte mimo dohľadu a dosahu detí.

Neužívajte tento liek po dátume expirácie, ktorý je uvedený na fľaške a škatuľke po EXP. Dátum expirácie sa vzťahuje na posledný deň v danom mesiaci.

Fľašku udržiavajte dôkladne uzatvorenú na ochranu pred vlhkosťou.

Tento liek si nevyžaduje žiadne zvláštne teplotné podmienky na uchovávanie.

Neužívajte liek Nerlynx, ak spozorujete akékoľvek známky poškodenia obalu, alebo ak si všimnete akékoľvek známky manipulácie s liekom (napr. porušenie vnútornej tesniacej fólie).

Nelikvidujte lieky odpadovou vodou alebo domovým odpadom. Nepoužitý liek vráťte do lekárne. Tieto opatrenia pomôžu chrániť životné prostredie.

6. Obsah balenia a ďalšie informácie

Čo Nerlynx obsahuje

- Liečivo je neratinib. Každá filmom obalená tableta obsahuje neratinibmaleinát zodpovedajúci 40 mg neratinibu.
- Ďalšie zložky sú:
 - Jadro tablety: manitol (E421), mikrokryštalická celulóza, krospovidón, povidón, koloidný bezvodý oxid kremičitý, stearát horečnatý
 - Obal tablety: polyvinylalkohol, oxid titaničitý (E171), makrogol, mastenec, železitá červená (E172)

Ako vyzerá Nerlynx a obsah balenia

Filmom obalené tablety majú červenú farbu a oválny tvar, s textom „W104“ vyrazeným na jednej strane a bez označenia na druhej strane.

Filmom obalené tablety Nerlynx sú uložené v bielej okrúhlejšej fľaštičke z vysokohustotného polyetylénu (HDPE) s polypropylénovým detským bezpečnostným uzáverom a vnútornou tesniacou fóliou, na ktorej by boli zjavné známky nedovolennej manipulácie (poistné tesnenie). Každá fľaštička obsahuje 180 filmom obalených tabliet.

V každej fľaštičke je k tabletám priložená HDPE nádobka s vysušovadlom obsahujúca 1 g silikagélu. Neprehltnite vysušovadlo.

Držiteľ rozhodnutia o registrácii

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

Výrobca

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

Táto písomná informácia bola naposledy aktualizovaná v MM/RRRR

Ďalšie zdroje informácií

Podrobné informácie o tomto lieku sú dostupné na internetovej stránke Európskej agentúry pre lieky
<http://www.ema.europa.eu>.
