

**PRILOGA I**  
**POVZETEK GLAVNIH ZNAČILNOSTI ZDRAVILA**

▼ Za to zdravilo se izvaja dodatno spremljanje varnosti. Tako bodo hitreje na voljo nove informacije o njegovi varnosti. Zdravstvene delavce naprošamo, da poročajo o katerem koli domnevnem neželenem učinku zdravila. Glejte poglavje 4.8, kako poročati o neželenih učinkih.

## 1. IME ZDRAVILA

Nerlynx 40 mg filmsko obložene tablete

## 2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

Ena filmsko obložena tableta vsebuje neratinibijev maleat v količini, ki ustreza 40 mg neratiniba.

Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

## 3. FARMACEVTSKA OBLIKA

filmsko obložena tableta

Ovalna, rdeča filmsko obložena tableta z oznako W104, vtisnjeno na eni strani. Tableta meri 10,5 x 4,3 mm, njena debelina pa je 3,1 mm.

## 4. KLINIČNI PODATKI

### 4.1 Terapevtske indikacije

Zdravilo Nerlynx je indicirano za podaljšano adjuvantno zdravljenje odraslih bolnikov z rakom dojke v zgodnji fazi, pri katerem so prisotni hormonski receptorji oziroma je prekomerno izražen/pomnožen HER2, in ki so adjuvantno zdravljenje s trastuzumabom zaključili pred manj kot enim letom.

### 4.2 Odmerjanje in način uporabe

Zdravljenje z zdravilom Nerlynx mora uvesti in nadzorovati zdravnik, ki ima izkušnje z uporabo zdravil za zdravljenje raka.

#### Odmerjanje

Priporočeni odmerek zdravila Nerlynx je 240 mg (šest 40-miligramskih tablet), ki se jemljejo peroralno enkrat dnevno neprekinjeno eno leto. Zdravilo Nerlynx je treba jemati skupaj s hrano, po možnosti zjutraj. Bolniki morajo zdravljenje začeti v enem letu po zaključku zdravljenja s trastuzumabom.

#### *Prilagoditve odmerka pri neželenih učinkih*

Prilagoditev odmerka zdravila Nerlynx je priporočena na podlagi varnosti za posameznika in njegove sposobnosti prenašanja zdravila. Za obvladovanje nekaterih neželenih učinkov bo morda treba prekiniti odmerjanje in/ali zmanjšati odmerek, kot je prikazano v preglednicah 1, 2, 3 in 4.

Prekinite dajanje zdravila Nerlynx pri bolnikih:

- pri katerih se stanje zaradi toksičnosti, povezane z zdravljenjem, ne izboljša na stopnjo od 0 do 1;
- pri katerih obstajajo toksičnosti, zaradi katerih je treba zdravljenje odložiti za > 3 tedne, ali
- ki ne prenašajo odmerka 120 mg dnevno.

Prilagoditev odmerka je lahko potrebna tudi zaradi drugih kliničnih stanj, kot je klinično indicirano (npr. toksičnosti, ki jih ni mogoče prenašati, nenehni neželeni učinki stopnje 2 itd.).

**Preglednica 1: Prilagoditve odmerka zdravila Nerlynx pri neželenih učinkih**

Velikost odmerka	Odmerek zdravila Nerlynx
Priporočeni začetni odmerek	240 mg dnevno
Prvo zmanjšanje odmerka	200 mg dnevno
Drugo zmanjšanje odmerka	160 mg dnevno
Tretje zmanjšanje odmerka	120 mg dnevno

**Preglednica 2: Prilagoditev in določanje odmerka zdravila Nerlynx – splošne toksičnosti\***

Resnost toksičnosti <sup>†</sup>	Ukrepanje
Stopnja 3	Prekinite dajanje zdravila Nerlynx, dokler v treh tednih po prekinitvi zdravljenja ne nastopi izboljšanje na stopnjo 0–1 ali izhodiščno stopnjo. Nato zdravilo Nerlynx znova začnite dajati v naslednji zmanjšani velikosti odmerka. Če se toksičnost stopnje 3 ne izboljša v treh tednih, dajanje zdravila Nerlynx trajno ukinite.
Stopnja 4	Trajno ukinite dajanje zdravila Nerlynx.

\* Za obvladovanje driske in hepatotoksičnosti glejte preglednici 3 in 4.

† Po CTCAE, različica 4.0.

*Prilagoditve odmerka za drisko*

Za obvladovanje driske je treba pravilno uporabiti zdravilo proti driski, uvesti spremembe prehrane in ustrezno prilagoditi odmerek zdravila Nerlynx. Smernice za prilagoditev odmerkov zdravila Nerlynx pri stanju z drisko so prikazane v preglednici 3.

**Preglednica 3: Prilagoditve odmerka za drisko**

Resnost driske*	Ukrepanje
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Driska stopnje 1 (povečanje za &lt; 4 odvajanja dnevno glede na izhodišče).</li> <li>• Driska stopnje 2 (povečanje za 4-6 odvajanj dnevno glede na izhodišče), ki traja &lt; 5 dni.</li> <li>• Driska stopnje 3 (povečanje za ≥ 7 odvajanj dnevno glede na izhodišče; inkontinenca; indicirana hospitalizacija; omejena zmožnost vsakodnevne skrbi zase), ki traja ≤ 2 dni.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Prilagodite zdravljenje driske.</li> <li>• Spremembe prehrane.</li> <li>• Za preprečevanje dehidracije je treba dnevno vnesti ~ 2 l tekočine.</li> <li>• Ko se dogodek izboljša na stopnjo 0–1 ali na izhodiščno stopnjo, pri vsakem naslednjem dajanju zdravila Nerlynx razmislite o ponovnem začetku profilakse driske, če je to smiselno (glejte poglavje 4.4).</li> </ul>

Resnost driske*	Ukrepanje
<ul style="list-style-type: none"> <li>Vsaka stopnja s kompliciranimi značilnostmi<sup>†</sup>.</li> <li>Driska stopnje 2, ki traja pet ali več dni<sup>‡</sup>.</li> <li>Driska stopnje 3, ki traja od dva dni do tri tedne<sup>‡</sup>.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Prekinite zdravljenje z zdravilom Nerlynx.</li> <li>Spremembe prehrane.</li> <li>Za preprečevanje dehidracije je treba dnevno vnesti ~ 2 l tekočine.</li> <li>Če se driska v enem tednu ali prej izboljša na stopnjo 0–1, znova začnite dajati zdravilo Nerlynx v enakem odmerku.</li> <li>Če se driska na stopnjo 0-1 izboljša po več kot enem tednu, znova začnite dajati zdravilo Nerlynx v zmanjšanem odmerku (glejte preglednico 1).</li> <li>Ko se dogodek izboljša na stopnjo, ki je 0–1, ali izhodiščno stopnjo, pri vsakem naslednjem dajanju zdravila Nerlynx razmislite o ponovnem začetku profilakse driske, če je to smiselno (glejte poglavje 4.4).</li> <li>Če je driska stopnje 3 prisotna več kot tri tedne, dajanje zdravila Nerlynx trajno ukinite.</li> </ul>
<ul style="list-style-type: none"> <li>Driska stopnje 4 (smrtno nevarne posledice; indicirano je nujno posredovanje).</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Trajno ukinite dajanje zdravila Nerlynx.</li> </ul>
<ul style="list-style-type: none"> <li>Pri odmerku 120 mg dnevno se znova pojavi driska stopnje 2 ali višje.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Trajno ukinite dajanje zdravila Nerlynx.</li> </ul>

\* Po CTCAE, različica 4.0.

† Med komplicirane značilnosti spadajo dehidracija, zvišana telesna temperatura, hipotenzija, odpoved ledvic ali nevtropenija stopnje 3 ali 4.

‡ Kljub optimalnemu medicinskemu zdravljenju.

#### Prilagoditve odmerka za hepatotoksičnost

Smernice za prilagoditev odmerka zdravila Nerlynx pri jetrni toksičnosti so prikazane v preglednici 4 (glejte poglavje 4.4.)

#### Preglednica 4: Prilagoditve odmerka za hepatotoksičnost

Resnost hepatotoksičnosti*	Ukrepanje
<ul style="list-style-type: none"> <li>ALT stopnje 3 (&gt; 5–20 x ULN) ALI</li> <li>bilirubin stopnje 3 (&gt; 3–10 x ULN)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Prekinite dajanje zdravila Nerlynx, dokler se stanje ne izboljša na stopnjo 0–1.</li> <li>Ocenite druge možne vzroke.</li> <li>Če se izboljšanje na stopnjo 0–1 pojavi v treh tednih, znova začnite dajati zdravilo Nerlynx v naslednji zmanjšani velikosti odmerka. Če se kljub zmanjšanju odmerka spet pojavi ALT ali bilirubin stopnje 3, trajno ukinite dajanje zdravila Nerlynx.</li> <li>Če je hepatotoksičnost stopnje 3 prisotna več kot tri tedne, dajanje zdravila Nerlynx trajno ukinite.</li> </ul>
<ul style="list-style-type: none"> <li>ALT stopnje 4 (&gt; 20 x ULN) ALI</li> <li>bilirubin stopnje 4 (&gt; 10 x ULN)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Trajno ukinite dajanje zdravila Nerlynx.</li> <li>Ocenite druge možne vzroke.</li> </ul>

ULN = zgornja meja normalnih vrednosti; ALT = alanin–aminotransferaza

\* Po CTCAE, različica 4.0.

#### Izpuščeni odmerki

Izpuščeni odmerki se ne smejo nadomeščati in zdravljenje se mora nadaljevati z naslednjim načrtovanim dnevnim odmerkom (glejte poglavje 4.9).

### *Grenivka in granatno jabolko*

Sočasno dajanje neratiniba z grenivko ali granatnim jabolkom/grenivkinim sokom ali sokom granatnega jabolka ni priporočljivo (glejte poglavji 4.4 in 4.5).

### *Uporaba zaviralcev CYP3A4/P-gp*

Če se zaviralcu ni mogoče izogniti, zmanjšajte odmerek zdravila Nerlynx:

- na 40 mg (ena 40-miligramska tableta), ki se jemlje enkrat dnevno z močnim zaviralcem CYP3A4/P-gp;
- na 40 mg (ena tableta), ki se jemlje enkrat dnevno z zmernim zaviralcem CYP3A4/P-gp. Če bolnik odmerek dobro prenaša, ga za vsaj 1 teden povečajte na 80 mg, nato za vsaj 1 teden na 120 mg in na najvišji dnevni odmerek 160 mg. Bolnika je treba skrbno spremljati, zlasti učinke na prebavila, kar vključuje drisko in hepatotoksičnost.

Po prekinitvi jemanja močnega ali zmernega zaviralca CYP3A4/P-gp znova začnite dajati prejšnji odmerek zdravila Nerlynx 240 mg (glejte poglavja 4.4, 4.5 in 5.2).

### *Antagonisti receptorja H<sub>2</sub> in antacidi*

Pri uporabi antagonistov receptorja H<sub>2</sub> je treba zdravilo Nerlynx vzeti vsaj 2 uri pred vnosom oziroma 10 ur po vnosu antagonistov receptorja H<sub>2</sub>. Med jemanjem odmerkov zdravila Nerlynx in antacidov naj pretečejo vsaj 3 ure (glejte poglavja 4.4, 4.5 in 5.2).

### Posebne populacije

#### *Bolniki z okvaro ledvic*

Pri bolnikih z manjšo do zmerno okvaro ledvic odmerka ni treba prilagoditi. Zdravilo Nerlynx ni bilo preučeno pri bolnikih s hudo okvaro ledvic, vključno z bolniki na dializi. Zdravljenje bolnikov s hudo okvaro ledvic ali bolnikov na dializi ni priporočljivo (glejte poglavje 5.2).

#### *Bolniki z okvaro jeter*

Pri bolnikih z okvaro jeter stopnje A ali B po Child-Pughovi klasifikaciji (manjšo do zmerno okvaro jeter) odmerka ni treba prilagoditi (glejte poglavje 5.2).

#### *Starejši bolniki*

Prilagajanje odmerka ni potrebno. Ni podatkov o bolnikih, starih  $\geq 85$  let.

#### *Pediatrična populacija*

Zdravilo Nerlynx ni namenjeno za uporabo pri pediatrični populaciji za indikacijo raka dojke.

### Način uporabe

Zdravilo Nerlynx je namenjeno peroralni uporabi. Tablete je treba pogoltniti cele, po možnosti z vodo, in se ne smejo drobiti ali raztapljati, vzeti pa jih je treba skupaj s hrano, po možnosti zjutraj (glejte poglavje 5.2).

## **4.3 Kontraindikacije**

Preobčutljivost za učinkovino ali katero koli pomožno snov, navedeno v poglavju 6.1.

Sočasno dajanje z naslednjimi zdravili, ki so močni induktorji izoforme CYP3A4/P-gp citokroma P450, kot so (glejte poglavji 4.5 in 5.2):

- karbamazepin, fenitoin (zdravila proti epilepsiji);
- šentjanževka (*Hypericum perforatum*) (zdravilo rastlinskega izvora);
- rifampicin (antimikobakterijsko zdravilo).

Huda okvara jeter (stopnje C po Child-Pughovi klasifikaciji) (glejte poglavje 5.2).

#### 4.4 Posebna opozorila in previdnostni ukrepi

##### Driska

Med zdravljenjem z zdravilom Nerlynx so poročali o driski (glejte poglavji 4.2 in 4.8). Driska je lahko huda in povezana z dehidracijo.

V splošnem se driska med zdravljenjem z zdravilom Nerlynx pojavi zgodaj, v prvem ali drugem tednu zdravljenja, in se lahko ponavlja.

Bolniki morajo pri prvem odmerku zdravila Nerlynx dobiti navodila za začetek profilaktičnega zdravljenja z zdravilom za zdravljenje driske, v prvih dveh mesecih zdravljenja z zdravilom Nerlynx pa morajo jemati redne odmerke zdravila za zdravljenje driske, pri čemer naj bo odmerek tak, da bodo dnevno odvajali enkrat do dvakrat.

##### Starejši bolniki

Tveganje za ledvično okvaro in dehidracijo, ki sta lahko zapleta pri driski, je pri starejših (starih  $\geq 65$  let) večje in te bolnike je treba skrbno spremljati.

##### Bolniki z resno kronično boleznijo prebavil

Bolniki z resno kronično boleznijo prebavil, pri katerih je driska glavni simptom, niso bili vključeni v osrednjo študijo in jih je treba skrbno spremljati.

##### Okvara ledvic

Če bolniki z okvaro ledvic dobijo drisko, je tveganje za zaplete zaradi dehidracije pri njih večje in te bolnike je treba skrbno spremljati (glejte poglavji 4.2 in 5.2).

##### Delovanje jeter

Pri bolnikih, zdravljenih z zdravilom Nerlynx, so poročali o hepatotoksičnosti. Med zdravljenjem ali kot je klinično indicirano, je treba v prvem tednu, nato pa prve tri mesece mesečno in nato vsakih šest tednov opraviti teste delovanja jeter, vključno s spremljanjem alanin-aminotransferaze (ALT), aspartat-aminotransferaze (AST) in celokupnega bilirubina (glejte poglavje 4.2).

Pri bolnikih z drisko stopnje  $\geq 3$ , ki potrebujejo intravensko nadomeščanje tekočine ali ki kažejo kakršne koli znake hepatotoksičnosti, kot so večja utrujenost, navzea, bruhanje, zlatenica, bolečina ali občutljivost v desnem zgornjem kvadrantu, zvišana telesna temperatura, izpuščaj ali eozinofilija, je treba oceniti spremembe testov delovanja jeter. Med ocenjevanjem hepatotoksičnosti je treba zbrati tudi podatke o frakcioniranem bilirubinu in protrombinskem času.

##### Delovanje levega prekata

Z zaviranjem HER2 je povezana okvara levega prekata. Zdravila Nerlynx niso preučevali pri bolnikih, pri katerih je bila iztisna frakcija levega prekata (LVEF) nižja od najnižje normalne meje, ali pri bolnikih z anamnezo hudih težav s srcem. Pri bolnikih, pri katerih so znani dejavniki tveganja za srce, spremljajte delovanje srca, vključno z oceno LVEF, kot je klinično indicirano.

##### Zaviralci protonske črpalke, antagonisti receptorja $H_2$ in antacidi

Zdravljenja, pri katerih se poveša pH v prebavilih, lahko zmanjšajo absorpcijo neratiniba, s čimer se zmanjša sistemska izpostavljenost. Sočasno dajanje z zaviralci protonske črpalke (PPI) ni priporočljivo (glejte poglavji 4.5 in 5.2).

Če se uporabljajo antagonisti receptorja  $H_2$  ali antacidi, je treba načine dajanja prilagoditi (glejte poglavja 4.2, 4.5 in 5.2).

##### Nosečnost

Če neratinib jemljejo nosečnice, lahko poškoduje plod (glejte poglavje 4.6).

##### Bolezni kože in podkožja

Zdravilo Nerlynx povezujejo z boleznimi kože in podkožja. Bolnike s simptomatskimi boleznimi kože in podkožja je treba skrbno spremljati (glejte poglavje 4.8).

#### Sočasno zdravljenje z zaviralci CYP3A4 in P-gp

Zaradi tveganja povečane izpostavljenosti neratinibu se sočasno zdravljenje z močnimi ali zmernimi zaviralci CYP3A4 in P-gp ne priporoča. Če se uporabi zaviralca ni mogoče izogniti, je treba odmerek zdravila Nerlynx prilagoditi (glejte poglavja 4.2, 4.5 in 5.2).

Med zdravljenjem z zdravilom Nerlynx se je treba izogibati uživanju grenivkinega soka in soka granatnega jabolka (glejte poglavji 4.2 in 4.5).

#### Sočasno zdravljenje z zmernimi induktorji CYP3A4 in P-gp

Sočasno zdravljenje z zmernimi induktorji CYP3A4 in P-gp ni priporočljivo, ker lahko povzroči neučinkovitost neratiniba (glejte poglavji 4.5 in 5.2).

#### Sočasno zdravljenje s substrati za P-gp

Bolnike, ki so sočasno zdravljeni z zdravili z ozkim terapevtskim oknom, katerih absorpcija vključuje transporterje P-gp v prebavilih, je treba skrbno spremljati (glejte poglavji 4.5 in 5.2).

### **4.5 Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij**

#### Učinki drugih učinkovin na neratinib

Neratinib se primarno presnavlja z encimom CYP3A4 in je substrat za P-gp.

#### *Induktorji CYP3A4/P-gp*

Klinična študija je pokazala, da sočasna uporaba močnih induktorjev CYP3A4/P-gp znatno zmanjša izpostavljenost neratinibu, zato je sočasna uporaba neratiniba z močnimi induktorji CYP3A4/P-gp kontraindicirana (npr. močni induktorji: fenitoin, karbamazepin, rifampicin ali zeliščni pripravki, ki vsebujejo šentjanževko/*Hypericum perforatum*). Sočasna uporaba neratiniba z zmernimi induktorji CYP3A4/P-gp pa ni priporočljiva, ker lahko povzroči tudi neučinkovitost (npr. zmerni induktorji: bosentan, efavirenz, etravirin, fenobarbital, primidon, deksametazon) (glejte poglavji 4.3 in 5.2).

#### *Zaviralci CYP3A4/P-gp*

Klinična študija in predvidevanja na podlagi modela so pokazali, da sočasna uporaba močnih ali zmernih zaviralcev CYP3A4/P-gp znatno poveča sistemsko izpostavljenost neratinibu, zato sočasna uporaba neratiniba z močnimi in zmernimi zaviralci CYP3A4/P-gp ni priporočljiva (npr. močni zaviralci: atazanavir, indinavir, nefazodon, nelfinavir, ritonavir, sakvinavir, lopinavir, ketokonazol, itrakonazol, klaritromicin, troleandomicin, vorikonazol in kobicistat; zmerni zaviralci: ciprofloksacin, ciklosporin, diltiazem, flukonazol, eritromicin, fluvoksamin in verapamil). Če se uporabi zaviralca ni mogoče izogniti, je treba odmerek zdravila Nerlynx prilagoditi (glejte poglavja 4.2, 4.4 in 5.2).

Koncentracije neratiniba v plazmi se lahko povečajo tudi zaradi grenivke in granatnega jabolka ali grenivkinega soka/soka granatnega jabolka, zato se jima je treba izogibati (glejte poglavji 4.2 in 4.4).

#### *Zaviralci protonske črpalke, antagonisti receptorja H<sub>2</sub> in antacidi*

Topnost *in vitro* neratiniba je odvisna od vrednosti pH. Sočasno zdravljenje z učinkovinami, ki povečujejo vrednost pH želodčne kisline, lahko zmanjša absorpcijo neratiniba, s čimer se zmanjša sistemsko izpostavljenost. Sočasno dajanje z zaviralci protonske črpalke (PPI) ni priporočljivo (npr. omeprazol ali lansoprazol) (glejte poglavji 4.4 in 5.2).

Zdravilo Nerlynx je treba vzeti vsaj 2 uri pred vnosom oziroma 10 ur po vnosu antagonista receptorja H<sub>2</sub> (glejte poglavja 4.2, 4.4 in 5.2).

Med jemanjem odmerkov zdravila Nerlynx in antacida naj pretečejo vsaj 3 ure (glejte poglavja 4.2, 4.4 in 5.2).

#### *Loperamid proti driski*

Klinična študija je pokazala, da ni klinično pomembnih razlik v izpostavljenosti oseb neratinibu pri sočasnem dajanju odmerka loperamida ali brez njega (glejte poglavje 5.2).

## Učinki neratiniba na druge učinkovine

### *Hormonska kontracepcijska sredstva*

Trenutno ni znano, ali zdravilo Nerlynx zmanjša učinkovitost sistemsko delujočih hormonskih kontracepcijskih sredstev. Zato morajo ženske, ki uporabljajo sistemsko delujoča hormonska kontracepcijska sredstva, dodatno uporabljati pregradno metodo (glejte poglavje 4.6).

### *Izlivni transporter glikoproteina P*

Študije *in vitro* so pokazale, da je neratinib zaviralec izlivnih transporterjev glikoproteina P (P-gp). To se je potrdilo v klinični študiji, v kateri se je kot poskusni substrat uporabil digoksin, kar je povzročilo 54-odstotno zvišanje vrednosti  $C_{max}$  in 32-odstotno zvišanje vrednosti AUC. To je lahko klinično pomembno za bolnike, ki so sočasno zdravljeni z zdravili z ozkim terapevtskim oknom, katerih absorpcija vključuje transporterje P-gp v prebavilih (npr. digoksin, kolhicin, dabigatran, fenitoin, statini, ciklosporin, everolimus, sirolimus, takrolimus). Te bolnike je treba skrbno spremljati (glejte poglavji 4.4 in 5.2).

### *Izlivni transporter rezistentnega proteina raka dojke*

Študije *in vitro* so pokazale, da lahko neratinib na ravni črevesja zavira rezistentni protein raka dojke (BCRP). Klinična študija s substrati BCRP ni bila izvedena. Sočasno dajanje neratiniba s substrati BCRP lahko povzroči večjo izpostavljenost, zato je treba bolnike, ki se zdravijo s substrati BCRP (npr. rosuvastatinom, sulfasalazinom in irinotekanom) skrbno spremljati (poglavje 5.2).

## **4.6 Plodnost, nosečnost in dojenje**

### Ženske v rodni dobi/kontracepcija pri ženskah in moških

Na podlagi ugotovitev pri živalih lahko neratinib poškoduje plod, če ga jemljejo nosečnice. Med jemanjem zdravila Nerlynx in do enega meseca po koncu zdravljenja morajo ženske preprečevati zanositev. Zato morajo ženske v rodni dobi med jemanjem zdravila Nerlynx in en mesec po koncu zdravljenja uporabljati visoko učinkovite kontracepcijske metode.

Trenutno ni znano, ali lahko neratinib zmanjša učinkovitost sistemsko delujočih hormonskih kontracepcijskih sredstev, zato morajo ženske, ki takšna sredstva uporabljajo, dodatno uporabljati pregradno metodo.

Moški morajo pregradno kontracepcijsko metodo uporabljati med zdravljenjem in tri mesece po koncu zdravljenja.

### Nosečnost

Podatkov o uporabi zdravila Nerlynx pri nosečnicah ni. Študije pri živalih so dokazale smrtonosnost za zarodek/plod ter morfološke anomalije ploda (glejte poglavje 5.3). Potencialno tveganje za ljudi ni znano. Zdravila Nerlynx se ne sme uporabljati med nosečnostjo, razen če je zdravljenje z neratinibom potrebno zaradi kliničnega stanja ženske.

Če se neratinib uporablja med nosečnostjo ali če bolnica med jemanjem zdravila Nerlynx zanosi, je bolnico treba seznaniti z možnim tveganjem za plod.

### Dojenje

Ni znano, ali se neratinib izloča v materino mleko. Tveganja za dojenega otroka ni mogoče izključiti. Odločiti se je treba med prenehanjem dojenja in prenehanjem jemanja zdravila Nerlynx, pri čemer je treba pretehtati pomembnost zdravila Nerlynx za mater in prednosti dojenja za otroka.

### Plodnost

Študij plodnosti pri ženskah ali moških niso izvedli. Pri odmerjanju do 12 mg/kg/dan niso zaznali pomembnih sprememb parametrov plodnosti pri podganjih samcih in samicah (glej poglavje 5.3).



#### 4.7 Vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja strojev

Zdravilo Nerlynx ima blag ali zmeren vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja strojev. V zvezi z neželenimi učinki pri neratinibu so poročali o utrujenosti, omotici, dehidraciji in sinkopi. Pri ocenjevanju bolnikove sposobnosti za izvajanje opravil, pri katerih so potrebne sposobnost presoje, motorične spretnosti ali kognitivne sposobnosti, je treba upoštevati njegovo klinično stanje.

#### 4.8 Neželeni učinki

##### Povzetek varnostnega profila

Najpogostejši neželeni učinki ne glede na stopnjo so bili driska (93,6 %), navzea (42,5 %), utrujenost (27,3 %), bruhanje (26,8 %), bolečine v trebuhu (22,7 %), izpuščaj (15,4 %), zmanjšan tek (13,7 %), bolečine v zgornjem delu trebuha (13,2 %), stomatitis (11,2 %) in mišični krči (10,0 %).

Najpogostejša neželena učinka stopnje 3–4 sta bila driska (stopnje 3 36,9 % in stopnje 4 0,2 %) ter bruhanje (stopnje 3 3,4 % in stopnje 4 0,1 %).

Med neželenimi učinki, o katerih so poročali kot o resnih, so bili driska (1,9 %), bruhanje (1,3 %), dehidracija (1,1 %), navzea (0,5 %), povečana vrednost alanin-aminotransferaze (0,4 %), povečana vrednost aspartat-aminotransferaze (0,4 %), bolečine v trebuhu (0,3 %), utrujenost (0,3 %) in zmanjšan tek (0,2 %).

##### Preglednica z neželenimi učinki

V spodnji preglednici so navedeni neželeni učinki, ki so jih na podlagi ocene zbranih podatkov 1.710 bolnikov opazili pri neratinibu.

Za razvrstitev pogostnosti sta bila uporabljena navedba pogostnosti in podatkovna baza glede na organske sisteme po MedDRA:

zelo pogosti ( $\geq 1/10$ )

pogosti ( $\geq 1/100$  do  $< 1/10$ )

občasni ( $\geq 1/1.000$  do  $< 1/100$ )

redki ( $\geq 1/10.000$  do  $< 1/1.000$ )

zelo redki ( $< 1/10.000$ )

neznana pogostnost (pogostnosti ni mogoče oceniti iz razpoložljivih podatkov)

V razvrstitvah pogostnosti so neželeni učinki navedeni po padajoči resnosti.

#### **Preglednica 5: Neželeni učinki zaradi zdravila Nerlynx v študijah monoterapije za zdravljenje raka dojke**

<b>Organski sistem</b>	<b>Pogostnost</b>	<b>Neželeni učinek</b>
<b>Infekcijske in parazitske bolezni</b>	pogosti	okužbe sečil
<b>Presnovne in prehranske motnje</b>	zelo pogosti	zmanjšan tek
	pogosti	dehidracija
<b>Bolezni dihal, prsnega koša in mediastinalnega prostora</b>	pogosti	epistaksa
<b>Bolezni prebavil</b>	zelo pogosti	driska, bruhanje, navzea, bolečine v trebuhu, bolečine v zgornjem delu trebuha in stomatitis <sup>1</sup>
	pogosti	napenjanje v trebuhu, suha usta in dispepsija
<b>Bolezni jeter, žolčnika in žolčevodov</b>	pogosti	povečane vrednosti alanin-aminotransferaze in aspartat-aminotransferaze
	občasni	zvišana raven bilirubina v krvi
<b>Bolezni kože in podkožja</b>	zelo pogosti	izpuščaj <sup>2</sup>
	pogosti	bolezen nohtov <sup>3</sup> , razpoke na koži in suha koža

<b>Organski sistem</b>	<b>Pogostnost</b>	<b>Neželeni učinek</b>
<b>Bolezni mišično-skeletnega sistema in vezivnega tkiva</b>	zelo pogosti	mišični krči
<b>Bolezni ledvic in sečil</b>	pogosti	zvišan kreatinin v krvi
	občasni	odpoved ledvic
<b>Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije</b>	zelo pogosti	utrujenost
<b>Preiskave</b>	pogosti	zmanjšana telesna masa

<sup>1</sup> Vključuje stomatitis, aftozni stomatitis, razjede v ustih, mehurjenje sluznice v ustih in vnetje sluznice.

<sup>2</sup> Vključuje izpuščaj in eritematozni, folikularni, generaliziran, pruritični ter pustularni izpuščaj.

<sup>3</sup> Vključuje bolezen nohtov, paronihijo, onihoklazo in obarvanje nohtov.

### Opis izbranih neželenih učinkov

#### *Driska*

Od 1.660 bolnikov, ki so bili zdravljeni z monoterapijo z zdravilom Nerlynx brez profilakse z loperamidom, se je pri 94,6 % bolnikov pojavila vsaj ena epizoda driske. Pri 37,5 % bolnikov, ki so prejeli zdravilo Nerlynx, so poročali o driski stopnje 3. Pri 0,2 % bolnikov se je pojavila driska, razvrščena v stopnjo 4. Zaradi driske je bilo hospitaliziranih 1,9 % bolnikov, zdravljenih z zdravilom Nerlynx.

Driska se je običajno pojavila v prvem mesecu, pri čemer je 83,6 % bolnikov o tej vrsti toksičnosti poročalo v prvem tednu, 46,9 % v drugem, 40,2 % v tretjem, 43,2 % pa v četrtem tednu (mediani čas do prvega pojava je znašal dva dni).

Povprečno trajanje posamezne epizode driske ne glede na stopnjo je znašalo dva dni. Povprečno skupno trajanje driske ne glede na stopnjo je znašalo 59 dni, povprečno skupno trajanje driske stopnje 3 pa pet dni.

Driska je bila tudi najpogostejši neželeni učinek, zaradi katerega je bilo treba prekiniti zdravljenje; zaradi driske je zdravljenje prekinilo 14,4 % bolnikov, zdravljenih z zdravilom Nerlynx brez profilakse z loperamidom. Do zmanjšanja odmerka je prišlo pri 24,7 % bolnikov, zdravljenih z zdravilom Nerlynx.

#### *Izpuščaj*

V skupini bolnikov, ki so se zdravili z monoterapijo z zdravilom Nerlynx, se je pri 16,7 % bolnikov pojavil izpuščaj. Pojavnost stopenj 1 in 2 je bila 13,3 oziroma 2,9 %; pri 0,4 % bolnikov, zdravljenih z zdravilom Nerlynx, se je pojavil izpuščaj stopnje 3.

#### *Bolezni nohtov*

V skupini bolnikov, ki so se zdravili z monoterapijo z zdravilom Nerlynx, so se pri 7,8 % bolnikov pojavile bolezni nohtov. Pojavnost stopenj 1 in 2 je znašala 6,2 oziroma 1,4 %. Bolezen nohtov stopnje 3 se je pojavila pri 0,2 % bolnikov, zdravljenih z zdravilom Nerlynx.

Zaradi izpuščajev in bolezni nohtov je moralo zdravljenje prekiniti 0,6 % bolnikov, zdravljenih z zdravilom Nerlynx.

#### *Hepatotoksičnost*

V ključni študiji III. faze, ExteNET (3004), so o neželenih učinkih, povezanih z jetri, v kraku z zdravilom Nerlynx poročali pogosteje kot v kraku s placebom (12,4 v primerjavi s 6,6 %), pretežno zaradi povečanja vrednosti alanin aminotransferaze (ALT) (8,5 v primerjavi s 3,2 %), povečanja vrednosti aspartat-aminotransferaze (AST) (7,4 v primerjavi s 3,3 %) in povečanja vrednosti alkalne fosfataze v krvi (2,1 v primerjavi z 1,1 %). O neželenih učinkih stopnje 3 so poročali pri 1,6 % bolnikov, zdravljenih z zdravilom Nerlynx, in pri 0,5 % bolnikov, zdravljenih s placebom, o neželenih učinkih stopnje 4 pa pri 0,2 % bolnikov, zdravljenih z zdravilom Nerlynx, in pri 0,1 % bolnikov, zdravljenih s placebom. O neželenih učinkih stopnje 3 zaradi povečane vrednosti ALT so poročali pri 1,1 % bolnikov, zdravljenih z zdravilom Nerlynx, in pri 0,2 % bolnikov, zdravljenih s placebom, o

neželenih učinkih stopnje 4 zaradi povečane vrednosti ALT pa pri 0,2 % bolnikov, zdravljenih z zdravilom Nerlynx, in pri 0,0 % bolnikov, zdravljenih s placebom. O neželenih učinkih stopnje 3 zaradi povečane vrednosti AST so poročali pri 0,5 % bolnikov, zdravljenih z zdravilom Nerlynx, in pri 0,3 % bolnikov, zdravljenih s placebom, o neželenih učinkih stopnje 4 zaradi povečane vrednosti AST pa pri 0,2 % bolnikov, zdravljenih z zdravilom Nerlynx, in pri 0,0 % bolnikov, zdravljenih s placebom. Neželenih učinkov stopnje 3 ali 4 zaradi povečanega bilirubina v krvi ni bilo.

#### Druge posebne populacije

##### *Starejši bolniki*

V ključni študiji III. faze, ExteNET (3004), je bila povprečna starost v kraku z zdravilom Nerlynx 52 let, 1.236 bolnikov je bilo starih < 65 let, 172 jih je bilo starih ≥ 65 let, med slednjimi pa jih je bilo 25 starih 75 let ali več.

V starostni skupini bolnikov, starih ≥ 65 let, so bile prekinitve zdravljenja zaradi neželenih učinkov pogostejše kot v starostni skupini bolnikov, starih < 65 let; zadevni deleži v kraku z zdravilom Nerlynx so znašali 44,8 oziroma 25,2 %.

Pojavnost resnih neželenih učinkov je v kraku z zdravilom Nerlynx znašala 7,0 % (pri bolnikih, starih < 65 let) oziroma 9,9 % (pri bolnikih, starih ≥ 65 let), v kraku s placebom pa 5,7 % (pri bolnikih, starih < 65 let) oziroma 8,1 % (pri bolnikih, starih ≥ 65 let). Resni neželeni učinki, o katerih so najpogosteje poročali v starostni skupini bolnikov, starih ≥ 65 let, so bili bruhanje (2,3 %), driska (1,7 %), dehidracija (1,2 %) in odpoved ledvic (1,2 %).

Neželenih učinkov, ki so se pojavili zaradi zdravljenja in zaradi katerih je bila potrebna hospitalizacija, je bilo v starostni skupini bolnikov, starih < 65 let, v kraku z zdravilom Nerlynx 6,3 % in v kraku s placebom 4,9 %, v skupini bolnikov, starih ≥ 65 let, pa je bilo teh neželenih učinkov v kraku z zdravilom Nerlynx 8,7 %, v kraku s placebom pa 8,1 %.

##### *Učinek rase*

V ključni študiji III. faze, ExteNET (3004), je bila pogostnost neželenih dogodkov v organskem sistemu bolezni kože in podkožja, ki so se pojavili zaradi zdravljenja, pri azijskih bolnikih, zdravljenih z zdravilom Nerlynx, večja od pogostnosti pri belcih, zdravljenih z zdravilom Nerlynx (56,4 v primerjavi s 34,5 %), medtem ko je bila pri Azijcih in belcih, zdravljenih s placebom, primerljiva (24,9 v primerjavi z 22,8 %). Zbrani varnostni podatki pri 1.710 bolnikih, ki so bili zdravljeni z monoterapijo z zdravilom Nerlynx, so pokazali večjo pojavnost dermatoloških toksičnosti pri azijskih bolnikih (57,1 %) kot pri belcih (34,6 %).

Po analizi zbranih varnostnih podatkov je bila večina neželenih dogodkov v organskem sistemu bolezni kože in podkožja, ki so se pojavili zaradi zdravljenja, pri azijskih bolnikih stopnje 1 (43,3 %) in stopnje 2 (12,3 %), pri belcih pa je pojavnost dogodkov stopnje 1 in stopnje 2 znašala 25,6 oziroma 7,8 %. Pogostnost dogodkov stopnje 3 je bila pri Azijcih in belcih podobna (1,6 v primerjavi z 1,0 %). Med azijsko in belsko podskupino ni bilo razlik v pogostnosti resnih neželenih dogodkov v organskem sistemu bolezni kože in podkožja. Najpogostejši neželeni dogodki v organskem sistemu bolezni kože in podkožja, ki so se pojavili zaradi zdravljenja in ki so se pri Azijcih pojavljali pogosteje kot pri belcih, so bili izpuščaj (29,4 v primerjavi s 13,5 %), sindrom palmarno-plantarne eritrodisestezije (9,9 v primerjavi z 1,0 %) in akniformni dermatitis (6,0 v primerjavi z 1,0 %).

#### Poročanje o domnevnih neželenih učinkih

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih zdravila po izdaji dovoljenja za promet je pomembno. Omogoča namreč stalno spremljanje razmerja med koristmi in tveganji zdravila. Od zdravstvenih delavcev se zahteva, da poročajo o katerem koli domnevnem neželenem učinku zdravila na **nacionalni center za poročanje**, ki je naveden v [Prilogi V](#).

## 4.9 Preveliko odmerjanje

Specifičnega antidota ni in koristi hemodialize pri zdravljenju prevelikega odmerjanja zdravila Nerlynx niso znane. Pri prevelikem odmerjanju je treba dajanje odložiti in izvesti splošne podporne ukrepe.

V okviru kliničnega preskušanja so bili neželeni učinki, ki so bili povezani s prevelikim odmerjanjem, najpogosteje driska z navzeo ali brez nje, bruhanje in dehidracija.

V študiji povečevanja odmerka pri zdravih prostovoljcih so bili uporabljeni enkratni peroralni odmerki zdravila Nerlynx do 800 mg. Izkazalo se je, da sta pogostnost in resnost boleznih prebavil (driske, bolečin v trebuhu, navzee in bruhanja) povezani z odmerkom. V kliničnih študijah niso bili uporabljeni enkratni odmerki zdravila Nerlynx, večji od 800 mg.

## 5. FARMAKOLOŠKE LASTNOSTI

### 5.1 Farmakodinamične lastnosti

Farmakoterapevtska skupina: Zdravila z delovanjem na novotvorbe (citostatiki), druga zdravila z delovanjem na novotvorbe (citostatiki), zaviralci proteinskih kinaz, oznaka ATC: L01XE45

#### Mehanizem delovanja

Neratinib je ireverzibilni homolog onkogenih virusov paneritroblastne levkemije (ERBB), zaviralec tirozin-kinaze (TKI), ki zavira transdukcijo signala mitogenega rastnega faktorja s kovalentno vezjo z visoko afiniteto za vezavo na vezavno mesto za ATP treh receptorjev za epidermalni rastni faktor (EGFR): EGFR (ki ga kodira ERBB1), HER2 (ki ga kodira ERBB2) in HER4 (ki ga kodira ERBB4) ali njihove aktivne heterodimere s HER3 (ki ga kodira ERBB3). S tem se ustvari trajno zaviranje teh poti, ki omogočajo rast pri raku dojke z pomnoženim oziroma prekomerno izraženim HER2, ali raku dojke z mutantnim HER2. Neratinib se veže na receptor HER2, zmanjša avtofosforilacijo EGFR in HER2 vzdolž signalnih poti MAPK in AKT ter močno zavira razmnoževanje tumorskih celic *in vitro*. Neratinib je zaviral celične linije rakavih celic, ki izražajo EGFR in/ali HER2, s celično vrednostjo  $IC_{50} < 100$  nM.

#### Klinična učinkovitost in varnost

V multicentrični, randomizirani, dvojno slepi, s placebom nadzorovani ključni študiji III. faze, ExteNET (3004), je bilo 2.840 žensk s HER2-pozitivnim rakom dojke v zgodnji fazi (potrjenim z lokalno analizo), ki so zaključile adjuvantno zdravljenje s trastuzumabom, v razmerju 1:1 randomiziranih tako, da so eno leto vsak dan prejemale Nerlynx ali placebo. Povprečna starost v populaciji z namenom zdravljenja (ITT) je znašala 52 let (59,9 % žensk je bilo starih  $\geq 50$  let, 12,3 % jih je bilo starih  $\geq 65$  let); belcev je bilo 81,0 %, črnkega ali afroameriškega 2,6 %, azijskega 13,6 %, drugega porekla pa 2,9 %. V izhodišču je imelo 57,7 % bolezen, pozitivno za hormonski receptor (opredeljeno kot ER-pozitivna in/ali PGR-pozitivna), pri 27,2 % so bile bezgavke negativne, pri 41,5 % je bilo pozitivnih bezgavk od ena do tri, pri 29,4 % pa so bile pozitivne štiri bezgavke ali več. Pri približno 10 % bolnic so bili prisotni tumorji stopnje I, pri približno 40 % so bili prisotni tumorji stopnje II, pri približno 30 % pa so bili prisotni tumorji stopnje III. Povprečen čas od zadnjega adjuvantnega zdravljenja s trastuzumabom do randomizacije je znašal 4,5 meseca.

Primarni cilj študije je bilo preživetje brez invazivne bolezni (iDFS). Sekundarni cilji študije so vključevali preživetje brez ponovitve bolezni (DFS), vključno z duktalnim karcinomom in situ (DFS-DCIS), čas do oddaljene ponovitve (TTDR), preživetje brez oddaljene ponovitve bolezni (DDFS), skupna pojavnost ponovitve v centralnem živčnem sistemu in celokupno preživetje (OS).

Primarna analiza študije dve leti po randomizaciji je pokazala, da je zdravilo Nerlynx v populaciji z namenom zdravljenja pomembno zmanjšalo tveganje za ponovitev invazivne bolezni ali smrti za 33 % (HR = 0,67 s 95-odstotnim intervalom zaupanja (0,49, 0,91), dvostranska vrednost  $p = 0,011$ ).

**Preglednica 6: Primarni rezultati učinkovitosti po 2 letih – populacija z namenom zdravljenja in populacija, pozitivna za hormonski receptor, ki sta zdravljenje s trastuzumabom zaključili pred manj kot enim letom**

Spremenljivka	Ocenjene stopnje brez dogodkov po dveh letih <sup>1</sup> (%)		Razmerje tveganj (interval zaupanja 95 %) <sup>2</sup>	P-vrednost <sup>3</sup>
	Nerlynx (N = 1 420)	Placebo (N = 1 420)		
<b>Populacija ITT</b>				
Preživetje brez invazivne bolezni	94,2	91,9	0,67 (0,49, 0,91)	0,011
Preživetje brez ponovitve bolezni, vključno z duktalnim karcinomom <i>in situ</i>	94,2	91,3	0,62 (0,46, 0,84)	0,002
Preživetje brez oddaljene ponovitve bolezni	95,3	94,0	0,75 (0,53, 1,06)	0,110
Čas do oddaljene ponovitve	95,5	94,2	0,74 (0,52, 1,06)	0,102
Ponovitev v CŽS	0,92	1,16	–	0,586
<b>Populacija, pozitivna za hormonski receptor, ki je zdravljenje s trastuzumabom zaključila pred manj kot enim letom</b>				
	Nerlynx (N = 671)	Placebo (N = 668)	Razmerje tveganj (interval zaupanja 95 %) <sup>4</sup>	P-vrednost <sup>5</sup>
Preživetje brez invazivne bolezni	95,3	90,9	0,50 (0,31, 0,78)	0,003
Preživetje brez ponovitve bolezni, vključno z duktalnim karcinomom <i>in situ</i>	95,3	90,1	0,45 (0,28, 0,71)	< 0,001
Preživetje brez oddaljene ponovitve bolezni	96,1	93,0	0,53 (0,31, 0,88)	0,015
Čas do oddaljene ponovitve	96,3	93,3	0,53 (0,30, 0,89)	0,018
Ponovitev v CŽS	0,34	1,01	–	0,189

CŽS = centralni živčni sistem

<sup>1</sup> Stopnje brez dogodkov za vse cilje študije, razen za ponovitev v CŽS, za katero je navedena skupna pojavnost.

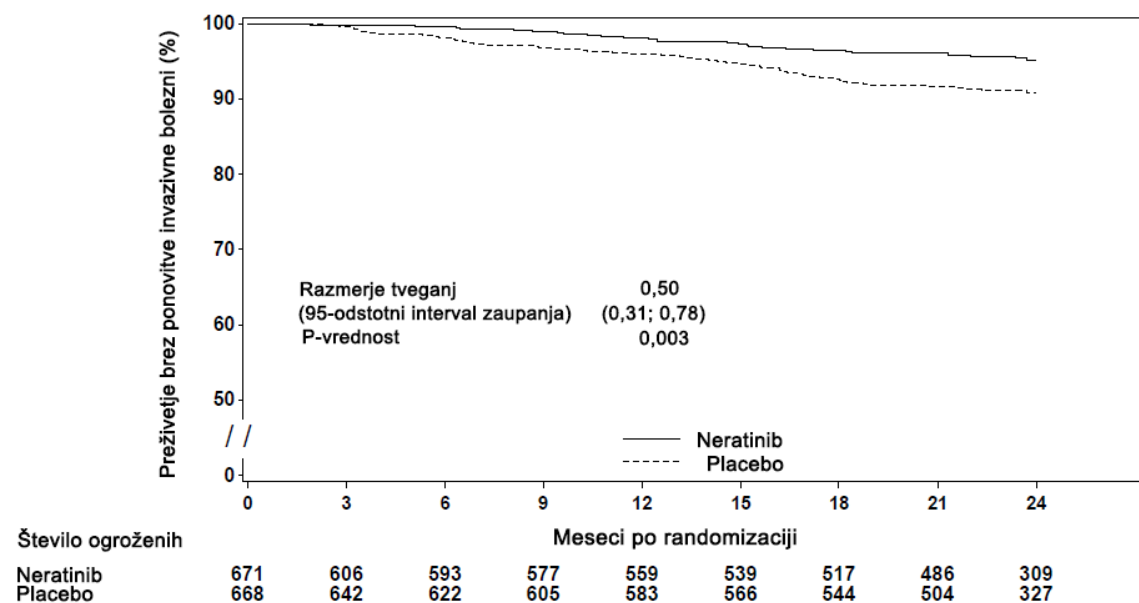
<sup>2</sup> Stratificirani Coxov model sorazmernih tveganj

<sup>3</sup> Stratificirani dvostranski test log-rank za vse cilje študije, razen za ponovitev v CŽS, za katero je bila uporabljena Grayeva metoda.

<sup>4</sup> Nestratificirani Coxov model sorazmernih tveganj

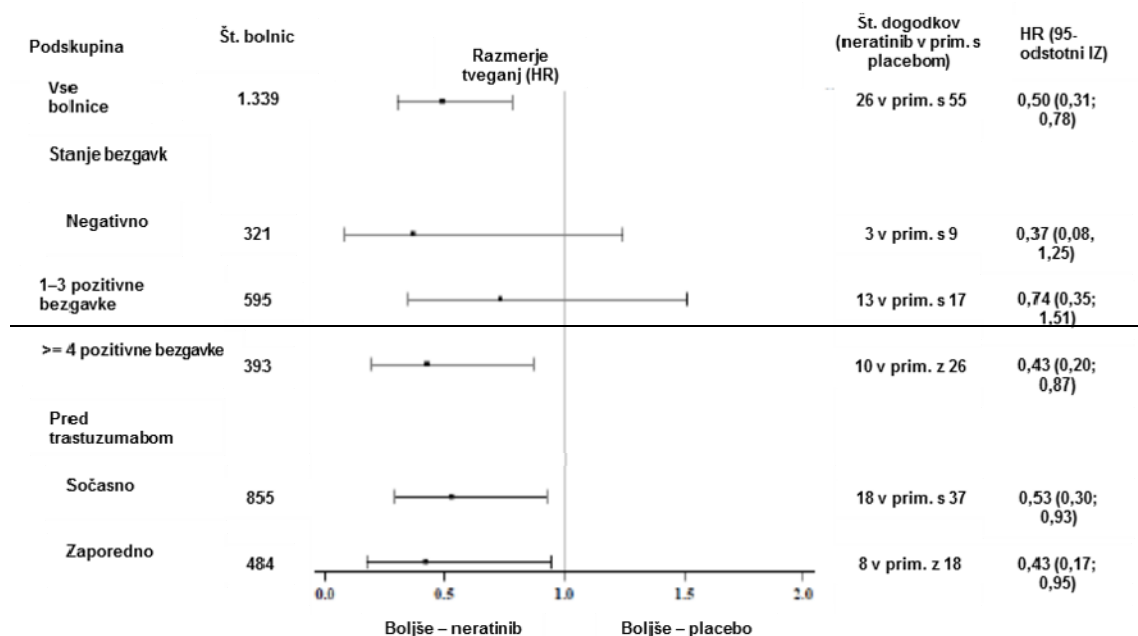
<sup>5</sup> Nestratificirani dvostranski test log-rank za vse cilje študije, razen za ponovitev v CŽS, za katero je bila uporabljena Grayeva metoda.

**Slika 1: Kaplan-Meierjev prikaz preživetja brez ponovitve invazivne bolezn – populacija, pozitivna za hormonski receptor, ki je zdravljenje s trastuzumabom zaključila pred manj kot enim letom**



Pri bolnicah, pozitivnih za hormonski receptor, ki so zdravljenje s trastuzumabom zaključile pred manj kot enim letom, je relativna korist zdravljenja z zdravilom Nerlynx v predhodno opredeljenih podskupinah bolnic prikazana na sliki 2.

**Slika 2: Bolnice, pozitivne za hormonski receptor, ki so zdravljenje s trastuzumabom zaključile pred manj kot enim letom, preživetje brez ponovitve invazivne bolezn glede na podskupino bolnic**



Opomba: bolnice (n = 30) z neznanim stanjem bezgavk niso prikazane, ker HR ni bilo mogoče oceniti.

Pri bolnicah, ki so bile ne glede na čas, ki je pretekel od zdravljenja s trastuzumabom, negativne za hormonski receptor, je razmerje tveganj za iDFS po dveh letih znašalo 0,94 z intervalom zaupanja 95 % (0,61, 1,46). Pri tej populaciji učinkovitost ni bila dokazana.

Približno 75 % bolnic je ponovno privolilo v razširjeno spremljanje po 24 mesecih. Ugotovitve z manjkajočimi podatki so bile izključene zadnji dan ocenjevanja. Čeprav je bila korist zdravila Nerlynx v primerjavi s placebom po petih letih ohranjena, obsega učinka ni mogoče zanesljivo oceniti.

Mediana trajanja spremljanja populacije z namenom zdravljenja glede celokupnega preživetja je bila 8,06 leta, in sicer 8,03 leta v kraku z neratinibom in 8,10 leta v kraku s placebom, pri čemer je za skupno 1542 (54,3 %) bolnic potekalo spremljanje glede preživetja 8 let ali več, in sicer 746 (52,5 %) v kraku z neratinibom in 796 (56,1 %) v kraku s placebom. Smrtnih izidov je bilo 264 (9,3 %), od tega se je 127 (8,9 %) bolnic zdravilo z neratinibom, 137 (9,6 %) bolnic pa s placebom.

Pri mediani trajanja spremljanja 8,06 leta glede celokupnega preživetja populacije z namenom zdravljenja med krakom z zdravilom Nerlynx in krakom s placebom (razmerje tveganja 0,96 (interval zaupanja 95 %: 0,75; 1,22)) ni bilo statistično pomembne razlike.

Pri populaciji, pozitivni za hormonski receptor, ki je zdravljenje s trastuzumabom zaključila pred manj kot enim letom, je bila mediana trajanja spremljanja 8,0 let v kraku z neratinibom in 8,1 leta v kraku s placebom, pri čemer je za skupno 1339 (47,1 %) bolnic potekalo spremljanje glede preživetja 8 let ali več, in sicer 671 (23,6 %) v kraku z neratinibom in 668 (23,5 %) v kraku s placebom. V tej skupini populacije je bilo število smrtnih izidov pri bolnicah, ki so se zdravile z neratinibom, 55 (8,2 %), pri bolnicah, ki so se zdravile s placebom, pa 68 (10,2 %) (razmerje tveganja 0,83 (interval zaupanja 95 %, 0,58; 1,18)).

#### Pediatrična populacija

Evropska agencija za zdravila je odstopila od zahteve za predložitev rezultatov študij za vse podskupine pediatrične populacije za zdravljenje raka dojke.

## **5.2 Farmakokinetične lastnosti**

Masno ravnovesje po dajanju enkratnega peroralnega odmerka 200 mg neratiniba so preučili pri šestih zdravih osebah.

#### Absorpcija

Po peroralnem dajanju 240 mg neratiniba je bila absorpcija počasna, največje vrednosti koncentracij neratiniba v plazmi pa so se pojavile približno sedem ur po dajanju. Po enkratnem odmerku 240 mg neratiniba, vzetem skupaj s hrano, sta se vrednosti  $C_{max}$  in AUC v primerjavi z dajanjem na tešče povečali za približno 17 oziroma 13 %. Po enkratnem peroralnem odmerku 240 mg neratiniba, vzetem skupaj s hrano, bogato z maščobami, sta se vrednosti  $C_{max}$  in AUC povečali za približno 100 %. V študiji masnega ravnovesja je skupna količina izločenega (z urinom ali blatom) nespremenjenega neratiniba in presnovkov pokazala, da je absorbirani delež neratiniba vsaj 10-odstoten in verjetno več kot 20-odstoten. Poleg tega predvidevanja na podlagi modela kažejo, da je skupni absorbirani delež v črevesju 26-odstoten.

Topnost *in vitro* neratiniba je odvisna od vrednosti pH. Zdravljenja, pri katerih se poviša pH v prebavilih, lahko zmanjšajo absorpcijo neratiniba, s čimer se zmanjša sistemska izpostavljenost.

#### Porazdelitev

Vezava neratiniba na človeške plazemske beljakovine, vključno s kovalentno vezavo na človeški serumski albumin (HSA), je znašala več kot 98 % in ni bila odvisna od koncentracije neratiniba v preizkušanju. Neratinib se je vezal predvsem na HSA in človeški alfa-1 kisli glikoprotein (AAG). Vezava glavnega presnovka M6 na človeške plazemske beljakovine je bila večja od 99 % in ni bila odvisna od koncentracij presnovka M6 v preizkušanju.

V študijah *in vitro* so dokazali, da je neratinib substrat za P-glikoprotein (P-gp) (glejte poglavja 4.2, 4.3, 4.4 in 4.5) in BCRP. V študijah *in vitro* so dokazali, da neratinib in njegov glavni presnovek M6 pri 10  $\mu$ M nista substrata jetrnih transporterjev privzema OATP1B1\*1a in OATP1B3.

#### Biotransformacija

Neratinib se v jetrnih mikrosomih pretežno presnavlja s CYP3A4, v manjši meri pa z monooksigenazo, ki vsebuje flavin (FMO).

Predhodno metabolno profiliranje v človeški plazmi kaže, da se neratinib po peroralnem dajanju presnovi oksidativno prek CYP3A4. Med presnovki v obtoku so neratinib piridin N-oksida (M3), N-desmetil neratinib (M6), neratinib dimetilamin N-oksida (M7) ter sledi hidroksil-neratinib N-oksida in neratinib bis-N-oksida (M11). Neratinib je najpomembnejša oblika v plazmi in izmed presnovkov v obtoku (M2, M3, M6, M7 in M11) noben ni 8 % višji od skupne izpostavljenosti neratinibu s presnovki po peroralnem dajanju neratiniba. Z encimskimi testi *in vitro* (preskusi vezave) ali testi na celični osnovi s celicami, ki izražajo ERBB1, ERBB2 (HER2) in ERBB4, je bilo dokazano, da so presnovki neratiniba M3, M6, M7 in M11 podobno učinkoviti kot neratinib.

Neratinib glede na izpostavljenost v stabilnem stanju zagotavlja večino farmakološke aktivnosti (73 %), pri čemer je 20 % zagotovljeno z izpostavljenostjo presnovku M6, 6 % s presnovkom M3 in zanemarljiv delež (< 1 %) z AUC presnovkov M7 in M11.

### Izločanje

Pri bolnikih je bil povprečni navidezni razpolovni čas v plazmi po enkratnih odmerkih neratiniba 17 ur.

### Neratinib se pretežno izloča z blatom

Po dajanju enkratnega radioaktivno označenega odmerka 240 mg neratiniba v obliki peroralne raztopine so v blatu in urinu dokazali 95,5 % oziroma 0,96 % danega odmerka.

Izločanje je bilo hitro in popolno, pri čemer je bila večina odmerka v 48 urah izločena z blatom, 96,5 % skupne radioaktivnosti pa po 8 dneh z izločki.

V izločkih je bilo največ nespremenjenega neratiniba, in sicer 62,1 % celotnega odmerka, izločenega z izločki. V blatu je bilo največ presnovkov M6 (19,7 % danega odmerka), nato M2, M3 in M7, vseh pod 10 % danega odmerka.

### Medsebojno delovanje zdravil

#### *Učinki induktorja CYP3A4/P-gp na neratinib*

Po sočasnem dajanju 240 mg neratiniba s ponavljajočimi odmerki 600 mg rifampicina, močnega induktorja CYP3A4/P-gp, se je v primerjavi z dajanjem samo neratiniba izpostavljenost neratinibu znatno zmanjšala, in sicer za 76 % za vrednost  $C_{max}$  in 87 % za vrednost AUC (glejte poglavji 4.3 in 4.5).

#### *Učinek zaviralca CYP3A4/P-gp na neratinib*

S sočasnim dajanjem enkratnega peroralnega odmerka 240 mg neratiniba v prisotnosti ketokonazola (400 mg enkrat dnevno pet dni), močnega zaviralca CYP3A4/P-gp, se je v primerjavi z dajanjem samo neratiniba sistemska izpostavljenost neratinibu povečala za 3,2-krat za vrednost  $C_{max}$  in 4,8-krat za vrednost AUC.

Predvidevanja na podlagi modela so pokazala, da se je s sočasnim dajanjem enkratnega peroralnega odmerka 240 mg neratiniba v prisotnosti flukonazola (200 mg enkrat dnevno osem dni), zmernega zaviralca CYP3A4, v primerjavi z dajanjem samo neratiniba sistemska izpostavljenost neratinibu povečala za 1,3-krat za vrednost  $C_{max}$  in 1,7-krat za vrednost AUC.

Predvidevanja na podlagi modela so pokazala, da se je s sočasnim dajanjem enkratnega peroralnega odmerka 240 mg neratiniba v prisotnosti verapamila (120 mg dvakrat dnevno osem dni), zmernega zaviralca CYP3A4/močnega zaviralca P-gp, v primerjavi z dajanjem samo neratiniba sistemska izpostavljenost neratinibu povečala za 3,0-krat za vrednost  $C_{max}$  in 4,0-krat za vrednost AUC (glejte poglavja 4.2, 4.4 in 4.5).

#### *Učinek modifikatorjev pH-ja želodčne kisline na neratinib*

Sočasno dajanje lansoprazola ali ranitidina (1 x 300 mg) in enkratnega odmerka 240 mg neratiniba je pri zdravih prostovoljcih povzročilo približno 70-odstotno (lansoprazol) oziroma 50-odstotno (ranitidin) manjšo izpostavljenost neratinibu. Stopnja delovanja ranitidina na AUC neratiniba se je z dvourno zakasnitvijo dajanja ranitidina (2 x 150 mg) po dajanju neratiniba zmanjšala za približno 25 % (glejte poglavja 4.2, 4.4 in 4.5).



#### *Učinek drugih zdraviljenj na neratinib*

Ko se je neratinib dal sočasno s kapecitabinom, paklitakselom, trastuzumabom, vinorelbinom ali zdravili proti driski (loperamid), ni bilo opaženega očitnega klinično pomembnega medsebojnega delovanja zdravil (glejte poglavje 4.5).

#### *Učinek neratiniba na substrate CYP*

Neratinib in presnovki M6 nista bila močna neposredna zaviralca encima CYP1A2, 2A6, 2B6, 2C8, 2C9, 2D6 ali 3A4. Ni mogoče izključiti možnosti, da je zaviranje delovanja encimov CYP3A4 in CYP2B6, ki ga povzročita neratinib in M6, odvisno od časa.

Neratinib ni induciral encima CYP1A2, 2B6, 2C9 ali 3A4.

#### *Učinek neratiniba na transporterje*

*In vitro* ni bilo klinično pomembnega zaviranja delovanja izlivnega transporterja človeškega BSEP, pri čemer je poročana vrednost IC<sub>50</sub> znašala več kot 10 µM. Videti je bilo, da neratinib pri 10 µM zavira delovanje izlivnega transporterja BCRP, kar je lahko klinično pomembno na ravni črevesja (glejte poglavje 4.5).

V študijah *in vitro* je bil neratinib zaviralec izlivnih transporterjev glikoproteina P (P-gp), kar je bilo nato potrjeno v klinični študiji. Večkratni peroralni odmerki 240 mg neratiniba so povečali izpostavljenost digoksinu (54-odstotno zvišanje vrednosti C<sub>max</sub> in 32-odstotno zvišanje vrednosti AUC), kar ni vplivalo na raven ledvičnega očistka (glejte poglavji 4.4 in 4.5).

Neratinib ni zaviral transporterjev privzema OATP1B1\*1a, OATP1B3, OAT1, OAT3 in OCT2, pri čemer so poročane vrednosti IC<sub>50</sub> znašale več kot 10 µM. Neratinib je zaviral transporter privzema OCT1, pri čemer je vrednost IC<sub>50</sub> znašala 2,9 µM.

#### Posebne populacije

##### *Okvara ledvic*

Farmakokinetičnih študij pri bolnikih z okvaro ledvic ali bolnikih na dializi niso izvedli. S populacijskim farmakokinetičnim modeliranjem je bilo ugotovljeno, da očistek kreatinina ni pojasnil variabilnosti med bolniki, zato za bolnike z blago do zmerno okvaro ledvic ni priporočil za prilagajanje odmerka (glejte poglavji 4.2 in 4.4).

##### *Okvara jeter*

Neratinib se obsežno presnavlja v jetrih. Pri osebah s hudo obstoječo okvaro jeter (stopnje C po Child-Pughovi klasifikaciji), ki nimajo raka, se je očistek kreatinina v primerjavi z vrednostmi pri zdravih prostovoljcih zmanjšal za 36 %, izpostavljenost neratinibu pa povečala za približno trikrat (glejte poglavji 4.2 in 4.3).

### **5.3 Predklinični podatki o varnosti**

V kliničnih študijah niso opazili neželenih učinkov, opazili pa so jih v študijah na živalih pri stopnjah izpostavljenosti, ki so bile podobne stopnjam klinične izpostavljenosti. Možen pomen za klinično uporabo je naslednji:

#### Karcinogeneza, mutogeneza

V standardnem naboru študij genotoksičnosti zdravilo Nerlynx ni bilo ne klastogeno ne mutageno.

V standardnem naboru študij genotoksičnosti *in vitro* so presnovki neratiniba M3, M6, M7 in M11 negativni.

Podatki, zbrani v šestmesečni študiji karcinogenosti pri transgenskih miših Tg.rasH2 in podatki, zbrani v dveh letih pri podganah, ne nakazujejo karcinogenega potenciala.

### Vpliv na razmnoževanje

Pri kuncih ni bilo učinkov na parjenje ali zmožnost obrejitve, vendar so pri klinično relevantnih odmerkih, opazili povečano smrtnost zarodkov/plodov in morfološke anomalije ploda (npr. kupolasta glava, razširitev možganskih ventriklov, deformirana sprednja mečava ter povečana sprednja in/ali zadnja mečava).

## **6. FARMACEVTSKI PODATKI**

### **6.1 Seznam pomožnih snovi**

#### Jedro tablete

manitol (E421)  
mikrokristalna celuloza  
krospovidon  
povidon  
brezvodni koloidni silicijev dioksid  
magnezijev stearat

#### Obloga tablete

polivinilalkohol  
titanov dioksid (E171)  
makrogol  
smukec  
rdeči železov oksid (E172)

### **6.2 Inkompatibilnosti**

Navedba smiselno ni potrebna.

### **6.3 Rok uporabnosti**

3 leta

### **6.4 Posebna navodila za shranjevanje**

Plastenko shranjujte tesno zaprto za zagotovitev zaščite pred vlago.

Za shranjevanje zdravila ni posebnih temperaturnih omejitev.

### **6.5 Vrsta ovojnine in vsebina**

Bela, 60-mililitrska zaobljena plastenka iz polietilena visoke gostote (HDPE) s polipropilensko zaporko, varno za otroke, ter zaprto z notranjo folijo, zavarjeno z indukcijo.

V vsaki plastenki je tabletam priložen vsebnik iz HDPE s sušilnim sredstvom v obliki 1 g silikagela.

Ena plastenka vsebuje 180 tablet.

### **6.6 Posebni varnostni ukrepi za odstranjevanje**

Neuporabljeno zdravilo ali odpadni material zavržite v skladu z lokalnimi predpisi.

**7. IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**

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

**8. ŠTEVILKA (ŠTEVILKE) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET Z ZDRAVILOM**

EU/1/18/1311/001

**9. DATUM PRIDOBITVE/PODALJŠANJA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**

Datum prve odobritve: 31. avgust 2018

**10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA**

Podrobne informacije o zdravilu so objavljene na spletni strani Evropske agencije za zdravila  
<http://www.ema.europa.eu>.

## **PRILOGA II**

- A. PROIZVAJALEC, ODGOVOREN ZA SPROŠČANJE SERIJ**
- B. POGOJI ALI OMEJITVE GLEDE OSKRBE IN UPORABE**
- C. DRUGI POGOJI IN ZAHTEVE DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**
- D. POGOJI ALI OMEJITVE V ZVEZI Z VARNO IN UČINKOVITO UPORABO ZDRAVILA**

## **A. PROIZVAJALEC, ODGOVOREN ZA SPROŠČANJE SERIJ**

Ime in naslov proizvajalca, odgovornega za sproščanje serij

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

## **B. POGOJI ALI OMEJITVE GLEDE OSKRBE IN UPORABE**

Predpisovanje in izdaja zdravila je le na recept s posebnim režimom (glejte Prilogo I: Povzetek glavnih značilnosti zdravila, poglavje 4.2).

## **C. DRUGI POGOJI IN ZAHTEVE DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**

### **• Redna posodobljena poročila o varnosti zdravila (PSUR)**

Zahteve glede predložitve PSUR za to zdravilo so določene v seznamu referenčnih datumov EU (seznamu EURD), opredeljenem v členu 107c(7) Direktive 2001/83/ES, in vseh kasnejših posodobitvah, objavljenih na evropskem spletnem portalu o zdravilih.

Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom mora prvo redno posodobljeno poročilo o varnosti zdravila za to zdravilo predložiti v 6 mesecih po pridobitvi dovoljenja za promet.

## **D. POGOJI ALI OMEJITVE V ZVEZI Z VARNO IN UČINKOVITO UPORABO ZDRAVILA**

### **• Načrt za obvladovanje tveganj (RMP)**

Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom bo izvedel zahtevane farmakovigilančne aktivnosti in ukrepe, podrobno opisane v sprejetem RMP, predloženem v modulu 1.8.2 dovoljenja za promet z zdravilom, in vseh nadaljnjih sprejetih posodobitvah RMP.

Posodobljen RMP je treba predložiti:

- na zahtevo Evropske agencije za zdravila;
  - ob vsakršni spremembi sistema za obvladovanje tveganj, zlasti kadar je tovrstna sprememba posledica prejema novih informacij, ki lahko privedejo do znatne spremembe razmerja med koristmi in tveganji, ali kadar je ta sprememba posledica tega, da je bil dosežen pomemben mejnik (farmakovigilančni ali povezan z zmanjševanjem tveganja).
- ### **• Dodatni ukrepi za zmanjševanje tveganj**

Pred prihodom zdravila Nerlynx na trg v posamezni državi članici se mora imetnik dovoljenja za promet z zdravilom s pristojnim nacionalnim organom dogovoriti o vsebini in obliki izobraževalnega programa, vključno s sredstvi obveščanja, načini razdeljevanja in vsemi drugimi vidiki programa.

Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom mora zagotoviti, da je v vsaki državi članici, v kateri se zdravilo Nerlynx trži, vsem zdravstvenim delavcem, za katere se pričakuje, da bodo predpisovali/izdajali zdravilo Nerlynx, in vsem bolnikom/skrbnikom, za katere se pričakuje, da bodo uporabljali zdravilo Nerlynx, zagotovljen dostop do naslednjih izobraževalnih gradiv oziroma prejmejo ta gradiva:

- izobraževalno gradivo za zdravnike;
- paket izobraževalnih gradiv za bolnika.

**Izobraževalno gradivo za zdravnike** mora vsebovati:

- povzetek glavnih značilnosti zdravila;
- vodnik za zdravstvene delavce;
- izobraževalno gradivo za bolnike.
- **Vodnik za zdravstvene delavce** mora vsebovati naslednje ključne elemente:
  - ime zdravila, učinkovino in odobrene indikacije zdravila;
  - ustrezne informacije o varnostnem tveganju glede „toksičnosti za prebavila (driske)“ (npr. resnost, izrazitost, pogostnost, čas do prvega pojava, trajanje, reverzibilnost neželenega dogodka, kot je smiselno);
  - podrobnosti o populaciji, pri kateri je tveganje večje;
  - ključno sporočilo, ki ga je treba podati pri svetovanju bolnikom načinu preprečevanja in zmanjševanja toksičnosti za prebavila z ustreznim spremljanjem in obvladovanjem:
    - profilaktično zdravljenje z zdravili za zdravljenje driske;
    - spremembe prehrane;
    - prilagoditev odmerka (v skladu s smernicami za prilagoditev odmerkov)/prekinitvev zdravljenja;
  - pomembnost izročitve izobraževalnega gradiva bolnikom/skrbnikom ob koncu svetovanja;
  - opombe o pomembnosti poročanja o neželenih učinkih zdravila.

➤ **Izobraževalno gradivo za bolnike:**

Paket izobraževalnih gradiv za bolnika mora vsebovati:

- navodilo za uporabo;
- vodnik o zdravljenju za bolnika/skrbnika;
- „Dnevnik zdravljenja“.

**Vodnik o zdravljenju za bolnika/skrbnika** mora vsebovati naslednja ključna sporočila (v poljudnem jeziku):

- ime zdravila, učinkovino in odobrene indikacije zdravila;
- ustrezne informacije o toksičnosti za prebavila (driski) (npr. podrobno navedene znake in simptome [resnost, izrazitost, pogostnost, čas do prvega pojava, trajanje, tveganja in posledice]);
- ključna sporočila o načinu preprečevanja in zmanjševanja toksičnosti za prebavila z ustreznim spremljanjem (s sklicem na dnevnik zdravljenja) in ukrepi:
  - profilaktično zdravljenje z zdravili za zdravljenje driske;
  - spremembe prehrane;
  - kdaj obvestiti zdravstvene delavce in pomembnost obveščanja za nadaljnjo prilagoditev zdravljenja;
- opomba o pomembnosti branja navodila za uporabo;
- opombe o pomembnosti poročanja neželenih učinkov zdravila.

**PRILOGA III**  
**OZNAČEVANJE IN NAVODILO ZA UPORABO**



## **A. OZNAČEVANJE**

**PODATKI NA ZUNANJI OVOJNINI IN PRIMARNI OVOJNINI**

**ŠKATLA IN PLASTENKA**

**1. IME ZDRAVILA**

Nerlynx 40 mg filmsko obložene tablete  
neratinib

**2. NAVEDBA ENE ALI VEČ UČINKOVIN**

Ena filmsko obložena tableta vsebuje neratinibijev maleat v količini, ki ustreza 40 mg neratiniba.

**3. SEZNAM POMOŽNIH SNOVI**

**4. FARMACEVTSKA OBLIKA IN VSEBINA**

180 tablet

**5. POSTOPEK IN POT UPORABE ZDRAVILA**

Pred uporabo preberite priloženo navodilo!  
peroralna uporaba

**6. POSEBNO OPOZORILO O SHRANJEVANJU ZDRAVILA ZUNAJ DOSEGA IN  
POGLEDA OTROK**

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

**7. DRUGA POSEBNA OPOZORILO, ČE SO POTREBNA**

Ne pogoltnite sušilnega sredstva.

**8. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA**

EXP

**9. POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE**

Plastenko shranjujte tesno zaprto za zagotovitev zaščite pred vlago.

**10. POSEBNI VARNOSTNI UKREPI ZA ODSTRANJEVANJE NEUPORABLJENIH ZDRAVIL ALI IZ NJIH NASTALIH ODPADNIH SNOVI, KADAR SO POTREBNI**

Neuporabljeno zdravilo ali odpadni material zavržite v skladu z lokalnimi predpisi.

**11. IME IN NASLOV IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**

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

**12. ŠTEVILKA DOVOLJENJA ZA PROMET**

EU/1/18/1311/001

**13. ŠTEVILKA SERIJE**

Lot

**14. NAČIN IZDAJANJA ZDRAVILA**

**15. NAVODILA ZA UPORABO**

**16. PODATKI V BRAILLOVI PISAVI**

Škatla:  
nerlynx 40 mg

**17. EDINSTVENA OZNAKA – DVODIMENZIONALNA ČRTNA KODA**

Škatla:  
Vsebuje dvodimenzionalno črtno kodo z edinstveno oznako.

**18. EDINSTVENA OZNAKA – V BERLJIVI OBLIKI**

Škatla:  
PC:  
SN:  
NN:

## **B. NAVODILO ZA UPORABO**

## Navodilo za uporabo

### Nerlynx 40 mg filmsko obložene tablete neratinib

▼ Za to zdravilo se izvaja dodatno spremljanje varnosti. Tako bodo hitreje na voljo nove informacije o njegovi varnosti. Tudi sami lahko k temu prispevate tako, da poročate o katerem koli neželenem učinku zdravila, ki bi se utegnil pojaviti pri vas. Glejte na koncu poglavja 4, kako poročati o neželenih učinkih.

#### **Pred začetkom jemanja zdravila natančno preberite navodilo, ker vsebuje za vas pomembne podatke!**

- Navodilo shranite. Morda ga boste želeli ponovno prebrati.
- Če imate dodatna vprašanja, se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom.
- Zdravilo je bilo predpisano vam osebno in ga ne smete dajati drugim. Njim bi lahko celo škodovalo, čeprav imajo znake bolezni, podobne vašim.
- Če opazite kateri koli neželeni učinek, se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom. Posvetujte se tudi, če opazite katere koli neželene učinke, ki niso navedeni v tem navodilu. Glejte poglavje 4.

#### **Kaj vsebuje navodilo**

1. Kaj je zdravilo Nerlynx in za kaj ga uporabljamo
2. Kaj morate vedeti, preden boste vzeli zdravilo Nerlynx
3. Kako jemati zdravilo Nerlynx
4. Možni neželeni učinki
5. Shranjevanje zdravila Nerlynx
6. Vsebina pakiranja in dodatne informacije

#### **1. Kaj je zdravilo Nerlynx in za kaj ga uporabljamo**

##### **Kaj je zdravilo Nerlynx**

Zdravilo Nerlynx vsebuje učinkovino neratinib. Pripada skupini zdravil, imenovanih zaviralci tirozin-kinaze, ki se uporabljajo za zaviranje rakavih celic in zdravljenje raka dojke.

##### **Za kaj se zdravilo Nerlynx uporablja**

Zdravilo Nerlynx se uporablja pri bolnikih z rakom dojke zgodnje stopnje, ki:

- je pozitiven za hormonski receptor (HR-pozitiven) in pozitiven za humani epidermalni receptor 2 za rastni faktor (HER2-pozitiven) in
- je bil že zdravljen z drugim zdravilom, imenovanim trastuzumab.

Receptor HER2 je beljakovina, ki jo je mogoče najti na površini celic v telesu. Pomaga nadzorovati rast zdravih celic dojke. Pri HER2-pozitivnem raku dojke imajo rakave celice na površini veliko receptorjev HER2. Zato se rakave celice hitreje delijo in hitreje rastejo.

Hormonski receptorji so prav tako beljakovine, izražene v celicah nekaterih določenih tkiv. Estrogeni in progesteron se vežejo na te beljakovine in uravnavajo celično aktivnost. Pri HR-pozitivnem raku dojke lahko estrogeni in progesteron pospešujejo rast in delitev tumorskih celic.

Pred uporabo zdravila Nerlynx je treba preveriti, ali je rak pri vas HR-pozitiven in HER2-pozitiven. Prav tako mora za vas veljati, da ste se že zdravili s trastuzumabom.

##### **Kako zdravilo Nerlynx deluje?**

Zdravilo Nerlynx deluje tako, da zavira receptorje HER2 na rakavih celicah. S tem pripomore k zaustavitvi delitve in rasti celic.

## 2. Kaj morate vedeti, preden boste vzeli zdravilo Nerlynx

### Ne jemljite zdravila Nerlynx:

- če ste alergični na neratinib ali katero koli sestavino tega zdravila (navedeno v poglavju 6);
- če imate hude težave z jetri;
- če jemljete rifampicin (zdravilo za tuberkulozo);
- če jemljete karbamazepin ali fenitoin (zdravila za preprečevanje epileptičnih napadov);
- če jemljete šentjanževko (zdravilo rastlinskega izvora za depresijo).

### Opozorila in previdnostni ukrepi

Pred začetkom jemanja zdravila Nerlynx se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom.

### Ko začnete jemati zdravilo Nerlynx, morate vzeti zdravilo za zdravljenje driske.

Zdravilo Nerlynx lahko v zgodnjem obdobju zdravljenja povzroči drisko. Jemati morate zdravilo za zdravljenje driske, da ta ne postane resna in da med zdravljenjem z zdravilom Nerlynx ne bi dehidrirali.

### Testi in pregledi za odkrivanje težav z jetri

Zdravilo Nerlynx lahko povzroči spremembe delovanja jeter – te se pokažejo pri preiskavah krvi. Pred zdravljenjem z zdravilom Nerlynx in med njim bo vaš zdravnik opravil preiskavo krvi. Če bodo preiskave delovanja jeter pokazale hude težave, bo zdravnik zdravljenje z zdravilom Nerlynx prekinil.

### Otroci in mladostniki

Ne uporabljajte pri otrocih in mladostnikih, mlajših od 18 let. Varnosti in učinkovitosti zdravila Nerlynx v tej starostni skupini niso preučevali.

### Druga zdravila in zdravilo Nerlynx

Obvestite zdravnika ali farmacevta, če jemljete, ste pred kratkim jemali ali pa boste morda začeli jemati katero koli drugo zdravilo. To morate storiti, ker lahko zdravilo Nerlynx vpliva na način delovanja nekaterih drugih zdravil. Poleg tega lahko tudi nekatera druga zdravila vplivajo na način delovanja zdravila Nerlynx.

Zdravnika ali farmacevta zlasti obvestite, če jemljete katero od naslednjih zdravil:

- rifampicin – zdravilo za tuberkulozo;
- karbamazepin, fenobarbital ali fenitoin – zdravila za preprečevanje epileptičnih napadov;
- šentjanževko – zdravilo rastlinskega izvora za depresijo;
- ketokonazol, vorikonazol, itrakonazol ali flukonazol – zdravila za glivične okužbe;
- eritromicin ali klaritromicin – zdravila za bakterijske okužbe;
- zaviralce proteaz – protivirusna zdravila;
- nefazodon – zdravilo za zdravljenje depresije;
- diltiazem ali verapamil – zdravila za povišan krvni tlak in bolečine v prsnem košu;
- dabigatran ali digoksin – zdravilo za težave s srcem;
- rosuvastatin – zdravilo za zdravljenje visokega holesterola;
- irinotekan – zdravilo, ki se uporablja pri kolorektalnemu raku;
- sulfasalazin – protivnetno zdravilo za črevesje;
- zdravila za težave z želodcem, kot so:
  - lansoprazol, omeprazol ali podobna zdravila, imenovana „zaviralci protonske črpalke“ ali PPI, uporaba teh zdravil se ne priporoča;
  - ranitidin, cimetidin ali podobna zdravila, imenovana „antagonisti receptorja H<sub>2</sub>“ – neratinib je treba vzeti 10 ur po odmerku antagonista receptorja H<sub>2</sub> in vsaj 2 uri pred naslednjim odmerkom antagonista receptorja H<sub>2</sub>;
  - antacidi – med jemanjem odmerka teh zdravil in odmerka zdravila Nerlynx naj pretečejo vsaj tri ure.

Če kar koli od zgoraj naštetega velja za vas (ali če o tem niste prepričani), se pred jemanjem zdravila Nerlynx posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom.

### **Zdravilo Nerlynx skupaj s hrano in pijačo**

Med jemanjem zdravila Nerlynx ne uživajte grenivk ali granatnih jabolk – to pomeni, da jih ne smete jesti, piti soka iz njih in uživati prehranskih dopolnil, ki bi jih lahko vsebovala. To morate upoštevati zato, ker lahko ta sadeža medsebojno delujeta z zdravilom Nerlynx in vplivata na njegovo delovanje.

### **Nosečnost**

Če ste noseči, bo zdravnik ocenil možne koristi za vas in tveganje za plod, preden vam bo dal to zdravilo. Če zanosite med jemanjem tega zdravila, bo zdravnik ocenil možne koristi za vas in tveganje za plod, ki jih pomeni nadaljevanje zdravljenja s tem zdravilom.

### **Kontracepcija**

Ženske, ki bi lahko zanosile, morajo uporabljati učinkovito metodo kontracepcije, vključno s pregradno metodo:

- med jemanjem zdravila Nerlynx in
- en mesec po koncu zdravljenja.

Moški morajo uporabljati učinkovito pregradno metodo kontracepcije, kot je kondom:

- med jemanjem zdravila Nerlynx in
- tri mesece po koncu zdravljenja.

### **Dojenje**

Če dojite ali nameravate dojiti, se pred jemanjem zdravila Nerlynx posvetujte z zdravnikom, saj lahko majhne količine tega zdravila preidejo v vaše mleko. Zdravnik se bo z vami posvetoval o koristih in tveganjih jemanja zdravila Nerlynx v tem obdobju.

### **Vpliv na sposobnost upravljanja vozil in strojev**

Zdravilo Nerlynx ima blag ali zmeren vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja strojev. Neželeni učinki zdravila Nerlynx (na primer dehidracija in omotica zaradi driske, utrujenost in omedlevica) lahko vplivajo na izvajanje opravil, pri katerih so potrebne sposobnost presoje, motorične spretnosti ali kognitivne sposobnosti.

## **3. Kako jemati zdravilo Nerlynx**

Pri jemanju tega zdravila natančno upoštevajte navodila zdravnika. Če ste negotovi, se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom.

### **Kakšen je priporočeni odmerek zdravila Nerlynx**

Priporočeni odmerek zdravila Nerlynx je šest tablet enkrat dnevno (skupaj 240 mg).

- Tablete vzemite skupaj s hrano. Ne drobite jih in jih ne raztapljajte. Ne pogoltnite sušilnega sredstva.
- Vse tablete vzemite skupaj z vodo, približno ob istem času vsak dan, po možnosti zjutraj.

Zdravljenje traja eno leto.

### **Ko začnete jemati zdravilo Nerlynx, morate vzeti zdravilo za zdravljenje driske.**

Zdravilo Nerlynx lahko v zgodnjem obdobju zdravljenja povzroči drisko, razen če za njeno preprečevanje in zmanjševanje jemljete zdravila za zdravljenje driske. Driska se običajno pojavlja v zgodnjem obdobju zdravljenja z zdravilom Nerlynx in je lahko tako huda, da dehidirate.

- Skupaj s prvim odmerkom zdravila Nerlynx začnite jemati zdravilo za zdravljenje driske.
- Zdravnik vam bo povedal, kako jemati zdravilo za zdravljenje driske.
- Zdravilo za zdravljenje driske jemljite v obdobju prvega oziroma prvih dveh mesecev zdravljenja z zdravilom Nerlynx. Zdravnik vam bo povedal, ali morate za nadzor driske po prvih dveh mesecih še jemati zdravilo za zdravljenje driske.
- Zdravnik vam bo tudi povedal, ali morate zaradi driske spremeniti odmerek zdravila Nerlynx.

**Če ste vzeli večji odmerek zdravila Nerlynx, kot bi smeli,** se takoj obrnite na zdravnika ali bolnišnico. S seboj vzemite pakiranje zdravila.

Nekateri neželeni učinki, povezani s tem, da ste vzeli več zdravila Nerlynx, kot bi smeli, so driska, siljenje na bruhanje, bruhanje in dehidracija.

#### **Če ste pozabili vzeti zdravilo Nerlynx**

- Če pozabite vzeti odmerek, naslednji odmerek vzemite naslednji dan.
- Ne vzemite dvojnega odmerka, če ste pozabili vzeti prejšnji odmerek.

#### **Če ste prenehali jemati zdravilo Nerlynx**

- Ne prenehajte jemati zdravila Nerlynx, ne da bi se o tem posvetovali z zdravnikom.

Če imate dodatna vprašanja o uporabi zdravila, se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom.

## **4. Možni neželeni učinki**

Kot vsa zdravila ima lahko tudi to zdravilo neželene učinke, ki pa se ne pojavijo pri vseh bolnikih. Pri tem zdravilu se lahko pojavijo naslednji neželeni učinki:

### **Driska**

Zdravilo Nerlynx lahko v zgodnjem obdobju zdravljenja povzroči drisko, razen če za njeno preprečevanje in zmanjševanje jemljete zdravila za zdravljenje driske. Driska je lahko huda in lahko dehidrirate. Za več informacij o zdravilu za zdravljenje driske, ki ga morate vzeti hkrati z zdravilom Nerlynx, glejte poglavje 3.

### **Z zdravnikom se posvetujte, če:**

- imate drisko, ki ne izgine – lahko vam svetuje, kako jo nadzorovati;
- se zaradi driske počutite omotično ali šibko. Druga možnost je, da takoj odidete v bolnišnico.

### **Težave z jetri**

Zdravilo Nerlynx lahko povzroči spremembe delovanja jeter – te se pokažejo v preiskavah krvi. Znake ali simptome težav z jetri (npr. rumeno kožo in/ali oči, temen urin ali svetlo blato) lahko imate ali pa tudi ne. Pred zdravljenjem z zdravilom Nerlynx in med njim bo vaš zdravnik opravil preiskave krvi. Če bodo testi delovanja jeter pokazali hude težave, bo zdravnik zdravljenje z zdravilom Nerlynx prekinil.

### **Drugi neželeni učinki**

Obvestite zdravnika ali farmacevta, če opazite katerega od naslednjih neželenih učinkov:

**Zelo pogosti:** pojavijo se lahko pri več kot 1 od 10 bolnikov

- driska;
- bolečine v trebuhu, siljenje na bruhanje ali bruhanje, slab tek;
- suha ali vneta usta, vključno z mehurčki ali razjedami v ustih;
- izpuščaj;
- mišični krči;
- občutek hude utrujenosti.

**Pogosti:** pojavijo se lahko pri največ 1 od 10 bolnikov

- pekoč občutek med uriniranjem ter pogosta in nujna potreba po uriniranju (lahko gre za simptome okužbe sečil);
- dehidracija;
- krvavitev iz nosu;
- blaga razdraženost želodca;
- suha usta;
- spremembe izvidov jetrnih testov;



- težave z nohti, vključno s cepljenjem ali spremembo barve;
- suha koža, vključno z razpokano kožo;
- spremembe pri preiskavi delovanja ledvic;
- izguba telesne mase.

**Občasni:** pojavijo se lahko pri največ 1 od 100 bolnikov

- odpoved ledvic;
- spremembe pri izvidih jetrnih testov (npr. povečan bilirubin v krvi).

Če opazite katerega od zgoraj navedenih neželenih učinkov, o tem obvestite zdravnika ali farmacevta.

### **Poročanje o neželenih učinkih**

Če opazite katerega koli izmed neželenih učinkov, se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom.

Posvetujte se tudi, če opazite neželene učinke, ki niso navedeni v tem navodilu. O neželenih učinkih lahko poročate tudi neposredno na [nacionalni center za poročanje, ki je naveden v Prilogi V](#). S tem, ko poročate o neželenih učinkih, lahko prispevate k zagotovitvi več informacij o varnosti tega zdravila.

## **5. Shranjevanje zdravila Nerlynx**

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

Tega zdravila ne smete uporabljati po datumu izteka roka uporabnosti, ki je naveden na platenki in škatli poleg oznake „EXP“. Rok uporabnosti zdravila se izteče na zadnji dan navedenega meseca.

Platenko shranjujte tesno zaprto za zagotovitev zaščite pred vlago.

Za shranjevanje zdravila ni posebnih temperaturnih omejitev.

Če opazite kakršne koli znake, da je ovojnina poškodovana, ali znake, da je bila že odprta (npr. če je notranja zaščitna folija pretrgana), zdravila Nerlynx ne uporabljajte.

Zdravila ne smete odvreči v odpadne vode ali med gospodinjske odpadke. O načinu odstranjevanja zdravila, ki ga ne uporabljate več, se posvetujte s farmacevtom. Taki ukrepi pomagajo varovati okolje.

## **6. Vsebina pakiranja in dodatne informacije**

### **Kaj vsebuje zdravilo Nerlynx**

- Učinkovina je neratinib. Ena filmsko obložena tableta vsebuje neratinibjev maleat v količini, ki ustreza 40 mg neratiniba.
- Druge sestavine zdravila so:
  - jedro tablete: manitol (E421), mikrokristalna celuloza, krosповidon, povidon, brezvodni koloidni silicijev dioksid, magnezijev stearat;
  - obloga tablete: polivinilalkohol, titanov dioksid (E171), makrogol, smukec, rdeči železov oksid (E172).

### **Izgled zdravila Nerlynx in vsebina pakiranja**

Filmsko obložene tablete so rdeče barve in ovalne oblike, na eni strani je vanje vtisnjena oznaka W104, na drugi pa so brez nje.

Filmsko obložene tablete zdravila Nerlynx so pakirane v belo, zaobljeno platenko iz polietilena visoke gostote (HDPE) s polipropilensko za otroke varno zaporko in induktivno zavarjeno notranjo zaščitno folijo, zaradi česar je takoj vidno, ali je bila platenka že odprta. Ena platenka vsebuje 180 filmsko obloženih tablet.

V vsaki platenki je tabletam priložen vsebnik iz HDPE s sušilnim sredstvom v obliki 1 g silikagela.  
Ne pogoltnite sušilnega sredstva.

**Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom**

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

**Proizvajalec**

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

**Navodilo je bilo nazadnje revidirano dne MM/LLLL.**

**Drugi viri informacij**

Podrobne informacije o zdravilu so objavljene na spletni strani Evropske agencije za zdravila:  
<http://www.ema.europa.eu>.

---