

PRILOG I.
SAŽETAK OPISA SVOJSTAVA LIJEKA

1. NAZIV LIJEKA

Nerlynx 40 mg filmom obložene tablete

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Jedna filmom obložena tableta sadrži neratinibmaleat u količini koja odgovara 40 mg neratiniba.

Za cjeloviti popis pomoćnih tvari vidjeti dio 6.1.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Filmom obložena tableta.

Ovalne, crvene filmom obložene tablete s oznakom 'W104' utisnutom na jednoj strani. Dimenzije tableta iznose 10,5 mm x 4,3 mm, a njihova debljina iznosi 3,1 mm.

4. KLINIČKI PODACI

4.1 Terapijske indikacije

Nerlynx je indiciran za produljeno adjuvantno liječenje odraslih bolesnika s rakom dojke u ranoj fazi pozitivnim na prekomjerno izražene hormonske receptore HER2 kod kojih je adjuvantno liječenje koje se temelji na trastuzumabu završilo prije manje od godinu dana.

4.2 Doziranje i način primjene

Liječenje lijekom Nerlynx treba započeti i nadzirati liječnik s iskustvom u primjeni lijekova protiv raka.

Doziranje

Preporučena doza lijeka Nerlynx iznosi 240 mg (šest tableta od 40 mg) peroralno jednom dnevno, neprekidno tijekom jedne godine. Nerlynx se mora uzimati uz obrok, po mogućnosti ujutro. Liječenje bolesnika treba započeti u roku od godinu dana nakon završetka liječenja trastuzumabom.

Prilagodbe doza zbog nuspojava

Prilagodba doze lijeka Nerlynx preporučuje se na temelju pojedinačne sigurnosti i podnošljivosti. Radi zbrinjavanja nekih nuspojava možda će biti potrebno privremeno prekinuti liječenje i/ili smanjiti dozu, kako je prikazano u tablicama 1, 2, 3 i 4.

Potrebno je prekinuti liječenje lijekom Nerlynx u bolesnika:

- koji se ne oporave do 0. ili 1. stupnja toksičnosti povezane s liječenjem,
- za toksičnosti koje su dovele do odgađanja liječenja > 3 tjedna ili
- kod bolesnika koji ne mogu podnijeti dozu od 120 mg dnevno

Dodatne kliničke situacije mogu dovesti do prilagodbi doze kako je klinički indicirano (npr. nepodnošljive toksičnosti, trajne nuspojave 2. stupnja itd.).

Tablica 1: Prilagodbe doze lijeka Nerlynx zbog nuspojava

Razina doze	Doza lijeka Nerlynx
Preporučena početna doza	240 mg dnevno
Prvo smanjenje doze	200 mg dnevno
Drugo smanjenje doze	160 mg dnevno
Treće smanjenje doze	120 mg dnevno

Tablica 2: Prilagodbe doze lijeka Nerlynx i zbrinjavanje – opće toksičnosti*

Težina toksičnosti [†]	Radnja
3. stupanj	Prekinuti liječenje lijekom Nerlynx do smanjenja toksičnosti na ≤ 1 . stupanj ili polazno stanje u roku od 3 tjedna od prekida liječenja. Nakon toga nastaviti liječenje lijekom Nerlynx na razini sljedeće niže doze. Ako ne dođe do oporavka od toksičnosti 3. stupnja u roku od 3 tjedna, trajno obustaviti primjenu lijeka Nerlynx.
4. stupanj	Trajno prekinuti liječenje lijekom Nerlynx.

* Vidjeti tablicu 3 i tablicu 4 u nastavku za zbrinjavanje proljeva i hepatotoksičnosti

[†] Prema CTCAE v4.0

Prilagodbe doze za proljev

Zbrinjavanje proljeva zahtijeva pravilnu primjenu lijeka protiv proljeva, promjene u načinu prehrane i prikladne prilagodbe doze lijeka Nerlynx. U tablici 3 prikazane su smjernice za prilagodbu doza lijeka Nerlynx kod zbrinjavanja proljeva.

Tablica 3: Prilagodbe doze za proljev

Težina proljeva*	Radnja
• Proljev 1. stupnja [povećanje od < 4 stolice dnevno u odnosu na polazno stanje] • Proljev 2. stupnja [povećanje od 4-6 stolica dnevno u odnosu na polazno stanje] u trajanju od < 5 dana • Proljev 3. stupnja [povećanje od ≥ 7 stolica dnevno u odnosu na polazno stanje; inkontinencija, indicirana hospitalizacija; ograničena sposobnost obavljanja aktivnosti njege za samog sebe u svakodnevnom životu] u trajanju od ≤ 2 dana	• Prilagoditi liječenje protiv proljeva • Promjene načina prehrane • Potrebno je održavati unos tekućine od ~2 l/dan kako bi se izbjegla dehidracija • Nakon smanjivanja težine nuspojave na ≤ 1. stupanj ili polazno stanje, razmotriti mogućnost ponovnog započinjanja primjene profilakse protiv proljeva, ako je to prikladno, kod svake sljedeće primjene lijeka Nerlynx (vidjeti dio 4.4).
• Bilo koji stupanj sa složenim značajkama[†] • Proljev 2. stupnja koji traje 5 ili više dana[‡] • Proljev 3. stupnja koji traje između 2 dana i 3 tjedna[‡]	• Prekinuti liječenje lijekom Nerlynx • Promjene načina prehrane • Potrebno je održavati unos tekućine od ~2 l/dan kako bi se izbjegla dehidracija • Ako se težina proljeva smanji na ≤ 1. stupanj u roku od tjedan dana ili manje, nastaviti liječenje lijekom Nerlynx u istoj dozi. • Ako se težina proljeva smanji na ≤ 1. stupanj u roku duljem od tjedan dana, nastaviti liječenje lijekom Nerlynx u smanjenoj dozi (vidjeti tablicu 1). • Nakon smanjivanja težine događaja na ≤ 1. stupanj ili polazno stanje, razmotriti mogućnost ponovnog započinjanja primjene profilakse protiv proljeva, ako je to prikladno, kod svake sljedeće primjene lijeka Nerlynx (vidjeti dio 4.4). • Ako proljev 3. stupnja potraje dulje od 3 tjedna, trajno prekinuti liječenje lijekom Nerlynx.

Težina proljeva*	Radnja
Proljev 4. stupnja [posljedice opasne po život; indicirana je hitna intervencija]	Trajno prekinuti liječenje lijekom Nerlynx
Proljev se vraća u 2. stupanj ili viši pri 120 mg dnevno	Trajno prekinuti liječenje lijekom Nerlynx

* Prema CTCAE v4.0

† Složene značajke obuhvaćaju dehidraciju, vrućicu, hipotenziju, zatajenje bubrega ili neutropeniju 3. ili 4. stupnja

‡ Unatoč liječenju optimalnom medicinskom terapijom

Prilagodbe doze za hepatotoksičnost

U tablici 4 prikazane su smjernice za prilagodbu doza lijeka Nerlynx u slučaju hepatotoksičnosti (vidjeti dio 4.4).

Tablica 4: Prilagodbe doze za hepatotoksičnost

Težina hepatotoksičnosti*	Radnja
- ALT 3. stupnja ($> 5\text{--}20 \times \text{GGN}$) - ILI - Bilirubin 3. stupnja ($> 3\text{--}10 \times \text{GGN}$)	- Prekinuti liječenje lijekom Nerlynx do poboljšanja na $\leq 1.$ stupanj - Procijeniti alternativne uzroke - Nastaviti liječenje lijekom Nerlynx pri sljedećoj nižoj dozi ako u roku od 3 tjedna dođe do oporavka na $\leq 1.$ stupanj. Ako ponovno dođe do ALT-a ili bilirubina 3. stupnja unatoč jednom smanjenju doze, potrebno je trajno obustaviti liječenje lijekom Nerlynx - Ako hepatotoksičnost 3. stupnja potraje dulje od 3 tjedna, trajno prekinuti liječenje lijekom Nerlynx
- ALT 4. stupnja ($> 20 \times \text{GGN}$) - ILI - Bilirubin 4. stupnja ($> 10 \times \text{GGN}$)	- Trajno prekinuti liječenje lijekom Nerlynx - Procijeniti alternativne uzroke

GGN=gornja granica normalnih vrijednosti; ALT= alanin aminotransferaza

* Prema CTCAE v4.0

Propuštena doza

Propuštene doze ne smiju se nadomjestiti, a liječenje treba nastaviti sljedećom predviđenom dnevnom dozom (vidjeti dio 4.9).

Grejp i nar

Ne preporučuje se istodobna primjena neratiniba i grejpa ili nara / soka od grejpa ili nara (vidjeti dijelove 4.4 i 4.5).

Upotreba inhibitora CYP3A4/P-gp

Ako se inhibitor ne može izbjeći, smanjiti dozu lijeka Nerlynx:

- na 40 mg (jedna tableta od 40 mg) jednom dnevno sa snažnim inhibitorom CYP3A4/P-gp.
- na 40 mg (jedna tableta) jednom dnevno s umjerenim inhibitorom CYP3A4/P-gp. Ako se dobro podnosi, povećati na 80 mg tijekom barem 1 tjedna, zatim na 120 mg tijekom barem 1 tjedna, pa na 160 mg kao maksimalnu dnevnu dozu. Bolesnika je potrebno pažljivo pratiti, posebno u slučaju učinaka na gastrointestinalni sustav, uključujući proljev i hepatotoksičnost.

Nakon prestanka primjene snažnog ili umjerenog inhibitora CYP3A4/P-gp, nastaviti s prethodnom dozom lijeka Nerlynx od 240 mg (vidjeti dijelove 4.4, 4.5 i 5.2).

Antagonisti H₂ receptora i antacidi

Ako se koriste antagonisti H₂ receptora, Nerlynx se mora uzimati najmanje 2 sata prije ili 10 sati nakon unosa antagonista H₂ receptora. Potrebno je odvojiti doziranje lijeka Nerlynx i antacida za barem 3 sata (vidjeti dijelove 4.4, 4.5 i 5.2).

Posebne populacije

Bolesnici s oštećenjem funkcije bubrega

Nije potrebna prilagodba doze u bolesnika s blagim do umjerenim oštećenjem funkcije bubrega. Liječenje lijekom Nerlynx nije ispitano u bolesnika s teškim oštećenjem funkcije bubrega, uključujući bolesnike koji se liječe dijalizom. Ne preporučuje se liječenje bolesnika s teškim oštećenjem funkcije bubrega ili bolesnika koji se liječe dijalizom (vidjeti dio 5.2).

Bolesnici s oštećenjem funkcije jetre

Nije potrebna prilagodba doze u bolesnika s blagim do umjerenim oštećenjem funkcije jetre (Child Pugh A ili B) (vidjeti dio 5.2).

Starije osobe

Nije potrebna prilagodba doze. Nema podataka za bolesnike u dobi od ≥ 85 godina.

Pedijatrijska populacija

Ne postoji relevantna primjena lijeka Nerlynx u pedijatrijskoj populaciji za indikaciju raka dojke.

Način primjene

Nerlynx je namijenjen za peroralnu primjenu. Tablete je potrebno progutati čitave, po mogućnosti s vodom, te ih se ne smije drobiti ili otapati. Tablete se uzimaju uz obrok, po mogućnosti ujutro (vidjeti dio 5.2).

4.3 Kontraindikacije

Preosjetljivost na djelatnu tvar ili neku od pomoćnih tvari navedenih u dijelu 6.1.

Istodobna primjena sa sljedećim lijekovima koji su snažni induktori CYP3A4/P-gp izoformi citokroma P450, primjerice (vidjeti dijelove 4.5 i 5.2):

- karbamazepin, fenitoin (antiepileptici)
- gospina trava (*Hypericum perforatum*) (biljni lijek)
- rifampicin (antimikobakterijski lijek)

Teška oštećenja funkcije jetre (Child-Pugh C) (vidjeti dio 5.2).

4.4 Posebna upozorenja i mjere opreza pri uporabi

Proljev

Proljev je prijavljen tijekom liječenja lijekom Nerlynx (vidjeti dijelove 4.2 i 4.8). Proljev može biti težak i povezan s dehidracijom.

Proljev se najčešće pojavljuje rano tijekom prvog ili drugog tjedna liječenja lijekom Nerlynx i može se ponavljati.

Bolesnike je potrebno uputiti da započnu s profilaktičkim liječenjem lijekom protiv proljeva s prvom dozom lijeka Nerlynx te da održavaju redovito doziranje lijeka protiv proljeva tijekom prva 1 ili 2 mjeseca liječenja lijekom Nerlynx, uz titriranje doze na 1-2 stolice dnevno.

Starije osobe

Stariji bolesnici (≥ 65 godina) izloženi su većem riziku od bubrežne insuficijencije i dehidracije, koje mogu biti komplikacija proljeva; te je bolesnike potrebno pažljivo pratiti.

Bolesnici sa značajnim kroničnim poremećajem gastrointestinalnog sustava

Bolesnici sa značajnim kroničnim gastrointestinalnim poremećajem kod kojeg je proljev značajan simptom nisu obuhvaćeni ključnim ispitivanjem i potrebno ih je pažljivo pratiti.

Oštećenje funkcije bubrega

Bolesnici s oštećenjem funkcije bubrega izloženi su većem riziku od komplikacija koje nastaju zbog dehidracije ako dobiju proljev i potrebno je pažljivo pratiti te bolesnike (vidjeti dijelove 4.2 i 5.2).

Funkcija jetre

U bolesnika liječenih lijekom Nerlynx prijavljena je hepatotoksičnost. Ispitivanja funkcije jetre, uključujući alanin aminotransferazu (ALT), aspartat aminotransferazu (AST) i ukupni bilirubin potrebno je pratiti nakon 1 tjedna, a potom na mjesečnoj osnovi tijekom prva 3 mjeseca i svakih 6 tjedana nakon toga tijekom liječenja ili kako je klinički indicirano (vidjeti dio 4.2).

Kod bolesnika kod kojih se pojave proljev ≥ 3 . stupnja koji zahtijeva liječenje intravenskom nadoknadom tekućine ili bilo koji znakovi ili simptomi hepatotoksičnosti, kao što su pogoršanje umora, mučnina, povraćanje, žutica, bol ili osjetljivost u gornjem desnom kvadrantu, vrućica, osip ili eozinofilija treba provjeriti moguće promjene u rezultatima ispitivanja funkcije jetre. Tijekom vrednovanja hepatotoksičnosti također treba bilježiti ukupni i direktni bilirubin i protrombinsko vrijeme.

Funkcija lijeve klijetke

Disfunkcija lijeve klijetke povezana je s inhibicijom proteina HER2. Lijek Nerlynx nije ispitivan u bolesnika s ejekcijskom frakcijom lijeve klijetke (engl. *left ventricular ejection fraction*, LVEF) ispod donje granice normale ili sa značajnom kardiološkom anamnezom. Kod bolesnika s poznatim faktorima rizika za srčane bolesti potrebno je pratiti srčanu funkciju, uključujući procjenu LVEF-a, kako je klinički indicirano.

Inhibitori protonske pumpe, antagonisti H₂ receptora i antacidi

Terapije koje povećavaju gastrointestinalni pH mogu sniziti apsorpciju neratiniba i stoga smanjiti sistemsku izloženost. Ne preporučuje se istodobna primjena s inhibitorima protonske pumpe (PPI) (vidjeti dijelove 4.5 i 5.2).

U slučaju antagonista H₂ receptora ili antacida, potrebno je prilagoditi načine primjene (vidjeti dijelove 4.2, 4.5 i 5.2).

Trudnoća

Kada se primjenjuje u trudnica, neratinib može štetno djelovati na fetus (vidjeti dio 4.6).

Poremećaji kože i potkožnoga tkiva

Nerlynx je povezan s poremećajima kože i potkožnog tkiva. Potrebno je pažljivo pratiti bolesnike sa simptomatičnim poremećajima kože i potkožnog tkiva (vidjeti dio 4.8).

Istodobno liječenje inhibitorima CYP3A4 i P-gp

Ne preporučuje se istodobno liječenje snažnim ili umjerenim inhibitorima CYP3A4 i P-gp zbog rizika od povećane izloženosti neratinibu. Ako se inhibitor ne može izbjeći, potrebno je primijeniti prilagodbu doze lijeka Nerlynx (vidjeti dijelove 4.2, 4.5 i 5.2).

Grejp i nar

Sok od grejpa ili nara može inhibirati CYP3A4 i/ili P-gp te ga je potrebno izbjegavati tijekom liječenja lijekom Nerlynx (vidjeti dijelove 4.2 i 4.5).

Istodobno liječenje umjerenim induktorima CYP3A4 i P-gp

Ne preporučuje se istodobno liječenje umjerenim induktorima CYP3A4 i P-gp jer može dovesti do gubitka djelotvornosti neratiniba (vidjeti dijelove 4.5 i 5.2).

Istodobno liječenje supstratima P-gp

Potrebno je pažljivo pratiti bolesnike koji su istodobno liječeni terapijskim sredstvima s uskim terapijskim indeksom čija apsorpcija uključuje P-gp transportere u gastrointestinalnom traktu (vidjeti dijelove 4.5 i 5.2).

4.5 Interakcije s drugim lijekovima i drugi oblici interakcije

Učinci drugih tvari na neratinib

Metabolizam neratiniba provodi se prvenstveno putem CYP3A4 te je supstrat P-gp-a.

Induktori CYP3A4/P-gp

Kliničko ispitivanje pokazalo je da istodobna primjena snažnih induktora CYP3A4/P-gp značajno smanjuje sistemsku izloženost neratinibu, stoga je kontraindicirana istodobna primjena neratiniba sa snažnim induktorima CYP3A4/P-gp (npr. snažni induktori: fenitoin, karbamazepin, rifampicin ili biljni pripravak koji sadrži gospinu travu (*Hypericum perforatum*)). Ne preporučuje se istodobna primjena neratiniba s umjerenim induktorima CYP3A4/P-gp jer također može dovesti do gubitka djelotvornosti neratiniba (npr. umjereni induktori: bosentan, efavirenz, etravirin, fenobarbital, primidon, deksametazon) (vidjeti dijelove 4.3 i 5.2).

Inhibitori CYP3A4/P-gp

Kliničko ispitivanje i predviđanja temeljena na modelu pokazala su da istodobna primjena snažnih ili umjerenih inhibitora CYP3A4/P-gp značajno povećava sistemsku izloženost neratinibu, stoga se ne preporučuje istodobna primjena neratiniba sa snažnim i umjerenim inhibitorima CYP3A4/P-gp (npr. snažni inhibitori: atazanavir, indinavir, nefazodon, nelfinavir, ritonavir, sakvinavir, lopinavir, ketokonazol, itraconazol, klaritromicin, troleandomicin, vorikonazol i kobicistat; umjereni inhibitori: ciprofloksacin, ciklosporin, diltiazem, flukonazol, eritromicin, fluvoksamin i verapamil). Ako se inhibitori ne mogu izbjeći, potrebno je primijeniti prilagodbu doze lijeka Nerlynx (vidjeti dijelove 4.2, 4.4 i 5.2).

Grejp ili nar, ili sok od grejpa ili nara također mogu povećati koncentracije neratiniba u plazmi i potrebno ih je izbjeći (vidjeti dijelove 4.2 i 4.4).

Inhibitori protonske pumpe, antagonisti H₂ receptora i antacidi

In vitro topljivost neratiniba ovisi o pH vrijednosti. Istodobna primjena s tvarima koje povećavaju pH vrijednost želuca može sniziti apsorpciju neratiniba i stoga smanjiti sistemsku izloženost. Ne preporučuje se istodobna primjena s inhibitorima protonske pumpe (PPI) (npr. omeprazol ili lanzoprazol) (vidjeti dijelove 4.4 i 5.2).

Nerlynx se mora uzimati najmanje 2 sata prije ili 10 sati nakon unosa antagonista H₂ receptora (vidjeti dijelove 4.2, 4.4 i 5.2).

Potrebno je odvojiti doziranje lijeka Nerlynx i antacida za barem 3 sata (vidjeti dijelove 4.2, 4.4 i 5.2).

Loperamid protiv proljeva

Kliničko ispitivanje pokazalo je da nema klinički značajnih razlika u izloženosti ispitanika neratinibu sa ili bez istodobnog doziranja s loperamidom (vidjeti dio 5.2).

Učinci neratiniba na druge tvari

Hormonska kontracepcijska sredstva

Trenutačno nije poznato smanjuje li Nerlynx učinkovitost hormonalnih kontraceptiva koji djeluju sistemski. Prema tome, žene koje koriste hormonalne kontraceptive koji djeluju sistemski također trebaju uvesti mehaničku metodu (vidjeti dio 4.6).

P-glikoproteinski efluksni transporteri

U *in vitro* ispitivanjima pokazano je da je neratinib inhibitor P-glikoproteinskih (P-gp) efluksnih transportera. To je potvrđeno kliničkim ispitivanjem u kojem je primijenjen digoksin kao ispitivan supstrat što je dovelo do povećanja od 54 i 32 % za C_{max} , odnosno AUC. To može biti klinički relevantno za bolesnike koji su istodobno liječeni terapijskim sredstvom s uskim terapijskim indeksom čija apsorpcija uključuje P-gp transportere u gastrointestinalnom traktu (npr. digoksin, kolhicin, dabigatran, fenitoin, statini, ciklosporin, everolimus, sirolimus, takrolimus). Potrebno ih je pažljivo pratiti (vidjeti dijelove 4.4 i 5.2).

Efluksni transporteri proteini rezistencije raka dojke

In vitro ispitivanja ukazuju na to da neratinib može inhibirati protein rezistencije raka dojke (BCRP) na intestinalnoj razini. Nisu provedena klinička ispitivanja sa supstratima BCRP-a. Budući da istodobna primjena neratiniba i supstrata BCRP-a može dovesti do povećanja izloženosti, potrebno je pažljivo nadzirati bolesnike koji se liječe supstratima BCRP-a (npr. rosuvastatinom, sulfasalazinom i irinotekanom) (vidjeti dio 5.2).

4.6 Plodnost, trudnoća i dojenje

Žene reproduktivne dobi / kontracepcija u žena i muškaraca

Na temelju rezultata ispitivanja na životinjama, neratinib može štetno djelovati na fetus kada se primjenjuje u trudnoći. Žene ne bi smjele zatrudnjeti dok uzimaju Nerlynx te mjesec dana nakon završetka liječenja. Prema tome, žene reproduktivne dobi moraju koristiti učinkovitu kontracepciju tijekom liječenja lijekom Nerlynx te mjesec dana nakon prestanka liječenja.

Trenutačno nije poznato može li neratinib smanjiti djelotvornost sistemski djelujućih hormonalnih kontraceptiva, zbog čega žene koje koriste sistemski djelujuće hormonalne kontraceptive trebaju uvesti i mehaničku metodu.

Muškarci bi trebali koristiti mehaničku kontracepcijsku metodu tijekom liječenja te 3 mjeseca nakon prestanka liječenja.

Trudnoća

Nema podataka o primjeni lijeka Nerlynx u trudnoći. Ispitivanja provedena na životinjama pokazala su mortalitet embrija i fetusa te morfološke anomalije fetusa (vidjeti dio 5.3). Mogući rizik u ljudi nije poznat. Osim ako kliničko stanje žene zahtijeva liječenje neratinibom, Nerlynx se ne smije uzimati tijekom trudnoće.

Ako se neratinib primjenjuje tijekom trudnoće ili ako bolesnica zatrudni dok uzima Nerlynx, bolesnicu treba obavijestiti o mogućem riziku za fetus.

Dojenje

Nije poznato izlučuje li se neratinib u ljudskom mlijeku. Ne može se isključiti rizik za dojenče. Mora se donijeti odluka o prestanku dojenja ili prekidu liječenja lijekom Nerlynx, uzimajući u obzir važnost lijeka Nerlynx za majku i korist dojenja za dijete.

Plodnost

Nisu provedena ispitivanja plodnosti u žena ili muškaraca. Kod doza do 12/mg/kg dnevno nisu uočene značajne promjene u parametrima plodnosti u mužjaka i ženki štakora (vidjeti dio 5.3).

4.7 Utjecaj na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima

Nerlynx malo utječe na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima. Kao nuspojave kod uzimanja neratiniba prijavljeni su umor, omaglica, dehidracija i sinkopa. Prilikom ocjenjivanja sposobnosti bolesnika da obavlja zadatke koji zahtijevaju donošenje odluka, motoričke ili kognitivne sposobnosti potrebno je razmotriti klinički status bolesnika.

4.8 Nuspojave

Sažetak sigurnosnog profila

Najčešće nuspojave bilo kojeg stupnja bili su proljev (93,6 %), mučnina (42,5 %), umor (27,3 %), povraćanje (26,8 %), bol u abdomenu (22,7 %), osip (15,4 %), smanjeni apetit (13,7 %), bol u gornjem dijelu abdomena (13,2 %), stomatitis (11,2 %) i grčevi u mišićima (10,0 %).

Najčešće nuspojave 3.-4. stupnja bile su proljev (3. stupanj, 36,9 % i 4. stupanj, 0,2 %) i povraćanje (3. stupanj, 3,4 % i 4. stupanj, 0,1 %).

Nuspojave prijavljene kao ozbiljne uključivale su proljev (1,9 %), povraćanje (1,3 %), dehidraciju (1,1 %), mučninu (0,5 %), povišenu alanin aminotransferazu (0,4 %), povišenu aspartat aminotransferazu (0,4 %), bol u abdomenu (0,3 %), umor (0,3 %) i smanjeni apetit (0,2 %).

Tablični popis nuspojava

U tablici u nastavku prikazane su nuspojave uočene kod uzimanja neratiniba na temelju ocjenjivanja podataka prikupljenih od 1710 bolesnika.

Za klasifikaciju učestalosti korištene su MedDRA konvencija učestalosti i klasifikacija organskih sustava:

vrlo često ($\geq 1/10$)

često ($\geq 1/100$ i $< 1/10$)

manje često ($\geq 1/1000$ i $< 1/100$)

rijetko ($\geq 1/10\ 000$ i $< 1/1000$)

vrlo rijetko ($< 1/10\ 000$)

nepoznato (učestalost se ne može procijeniti na temelju dostupnih podataka)

Unutar svake skupine učestalosti, nuspojave su prikazane redoslijedom prema sve manjoj ozbiljnosti.

Tablica 5: Nuspojave kod uzimanja lijeka Nerlynx u ispitivanjima monoterapijskog liječenja raka dojke

Klasifikacija organskih sustava	Učestalost	Nuspojava lijeka
Infekcije i infestacije	Često	Infekcija mokraćnog sustava
Poremećaji metabolizma i prehrane	Vrlo često	Smanjen apetit
	Često	Dehidracija
Poremećaji živčanog sustava	Često	Sinkopa
Poremećaji dišnog sustava, prsišta i sredoprsja	Često	Epistaksa
Poremećaji probavnog sustava	Vrlo često	Proljev, povraćanje, mučnina, bol u abdomenu, bol u gornjem dijelu abdomena i stomatitis ¹
	Često	Distenzija abdomena, suha usta i dispepsija
Poremećaji jetre i žuči	Često	Povišena razina alanin aminotransferaze i povišena razina aspartat aminotransferaze
	Manje često	Povišena razina bilirubina u krvi
Poremećaji kože i potkožnog tkiva	Vrlo često	Osip ²
	Često	Poremećaj noktiju ³ , raspukline na koži i suha koža
Poremećaji mišićno-koštanog sustava i vezivnog tkiva	Vrlo često	Mišićni grčevi
Poremećaji bubrega i mokraćnog sustava	Često	Povišena razina kreatinina u krvi
	Manje često	Zatajenje bubrega
Opći poremećaji i reakcije na mjestu primjene	Vrlo često	Umor
Pretrage	Često	Smanjena težina

¹ Obuhvaća stomatitis, aftozni stomatitis, ulkuse u ustima, plikove na oralnoj sluznici i upalu sluznice.

² Obuhvaća osip, eritematozni osip, folikularni osip, generalizirani osip, pruritični osip i pustularni osip.

³ Obuhvaća poremećaj noktiju, paronihiju, onihoklaziju i promjenu boje na površini nokta.

Opis odabranih nuspojava

Proljev

Od 1660 bolesnika liječenih monoterapijom lijekom Nerlynx bez profilakse loperamidom, njih 94,6 % doživjelo je barem jednu epizodu proljeva. Proljev 3. stupnja prijavljen je u 37,5 % bolesnika liječenih lijekom Nerlynx. 0,2 % bolesnika imalo je proljev 4. stupnja. Proljev je doveo do hospitalizacije u 1,9 % bolesnika liječenih lijekom Nerlynx.

Do proljeva je najčešće dolazilo tijekom prvog mjeseca, pri čemu je 83,6 % bolesnika prijavilo ovu toksičnost u prvom tjednu, 46,9 % u drugom tjednu, 40,2 % u trećem tjednu i 43,2 % u četvrtom tjednu (medijan vremena do prve pojave bio je 2 dana).

Medijan trajanja jedne epizode proljeva bilo kojeg stupnja bio je 2 dana. Medijan kumulativnog trajanja proljeva bilo kojeg stupnja bio je 59 dana, a medijan kumulativnog trajanja proljeva 3. stupnja iznosio je 5 dana.

Proljev je također bio najčešća nuspojava koja je dovela do prekida terapije; 14,4 % bolesnika liječenih lijekom Nerlynx bez profilakse loperamidom prekinulo je liječenje zbog proljeva. Do smanjenja doze došlo je u 24,7 % bolesnika liječenih lijekom Nerlynx.

Osip

U skupini bolesnika liječenih samo lijekom Nerlynx 16,7 % bolesnika dobilo je osip. 13,3 % bolesnika imalo je osip 1. stupnja, a njih 2,9 % osip 2. stupnja, dok je 0,4 % bolesnika liječenih lijekom Nerlynx dobilo osip 3. stupnja.

Poremećaji noktiju

U skupini bolesnika liječenih samo lijekom Nerlynx 7,8 % bolesnika doživjelo je poremećaje noktiju. Učestalost poremećaja 1. stupnja bila je 6,2 %, a 2. stupnja 1,4 %. 0,2 % bolesnika liječenih lijekom Nerlynx doživjelo je poremećaj noktiju 3. stupnja.

I osip i poremećaji noktiju doveli su do prekida liječenja kod 0,6 % bolesnika liječenih lijekom Nerlynx.

Hepatotoksičnost

Nuspojave povezane s funkcijom jetre u ključnom ispitivanju faze III, ExteNET (3004), češće su prijavljene u skupini koja je primala Nerlynx u usporedbi sa skupinom koja je primala placebo (12,4 % u odnosu na 6,6 %), prvenstveno zbog povišene alanin aminotransferaze (ALT) (8,5 % u odnosu na 3,2 %), povišene aspartat aminotransferaze (AST) (7,4 % u odnosu na 3,3 %) i povišene alkalne fosfataze u krvi (2,1 % u odnosu na 1,1 %). Nuspojave 3. stupnja prijavljene su u 1,6 % bolesnika liječenih lijekom Nerlynx u odnosu na 0,5 % bolesnika koji su primali placebo, a nuspojave 4. stupnja prijavljene su u 0,2 % odnosno 0,1 % bolesnika. Povišena alanin aminotransferaza 3. stupnja prijavljena je u 1,1 % bolesnika liječenih lijekom Nerlynx u odnosu na 0,2 % bolesnika koji su primali placebo, a povišena alanin aminotransferaza 4. stupnja prijavljena je u 0,2 % bolesnika liječenih lijekom Nerlynx u odnosu na 0,0 % bolesnika koji su primali placebo. Povišena aspartat aminotransferaza 3. stupnja prijavljena je u 0,5 % bolesnika koji su primali lijek Nerlynx u odnosu na 0,3 % bolesnika koji su primali placebo, a povišena aspartat aminotransferaza 4. stupnja prijavljena je u 0,2 % bolesnika koji su primali Nerlynx u odnosu na 0,0 % bolesnika koji su primali placebo. Nisu prijavljene nuspojave povišene razine bilirubina u krvi 3. ili 4. stupnja.

Druge posebne populacije

Starije osobe

U ključnom ispitivanju faze III, ExteNET (3004), srednja vrijednost dobi iznosila je 52 godine u skupini liječenoj lijekom Nerlynx; 1236 bolesnika bilo je mlađe od 65 godina, 172 bolesnika imala su 65 ili više godina, od čega je njih 25 imalo 75 ili više godina.

Uočena je veća učestalost prekida liječenja zbog nuspojava u dobnoj skupini ≥ 65 godina nego u dobnoj skupini < 65 godina; u skupini liječenoj lijekom Nerlynx ti su postotci iznosili 44,8 %, odnosno 25,2 %.

Incidencija ozbiljnih nuspojava u skupini liječenoj lijekom Nerlynx u odnosu na skupinu koja je primala placebo iznosila je 7,0 % u odnosu na 5,7 % (< 65 godina) te 9,9 % u odnosu na 8,1 % (≥ 65 godina). Ozbiljne nuspojave najčešće prijavljene u dobnoj skupini ≥ 65 godina bile su povraćanje (2,3 %), proljev (1,7 %), dehidracija (1,2 %) i zatajenje bubrega (1,2 %).

Učestalost nuspojava opaženih tijekom liječenja koje su dovele do hospitalizacije u skupini liječenoj lijekom Nerlynx u odnosu na skupinu koja je primala placebo iznosila je 6,3 % u odnosu na 4,9 % u dobnoj skupini < 65 godina te 8,7 % u odnosu na 8,1 % u dobnoj skupini od ≥ 65 godina.

Učinak rase

U ključnom ispitivanju faze III, ExteNET (3004), učestalost štetnih događaja nastalih tijekom liječenja (engl. *Treatment Emergent Adverse Events*, TEAE) u klasifikaciji organskih sustava (engl. *System Organ Class*, SOC) poremećaja kože i potkožnog tkiva u Azijata liječenih lijekom Nerlynx bila je viša nego u bijelaca (56,4 % u odnosu na 34,5 %), ali usporediva u bolesnika koji su primali placebo (24,9 % u odnosu na 22,8 %). Skupni podaci o sigurnosti za 1710 bolesnika liječenih samo lijekom Nerlynx ukazuju na veću učestalost dermatoloških toksičnosti u Azijata (57,1 %) u odnosu na bijelce (34,6 %).

U analizi skupnih podataka o sigurnosti, većina TEAE-ova u klasifikaciji organskih sustava poremećaja kože i potkožnog tkiva u Azijata odgovarala je 1. stupnju (43,3 %) i 2. stupnju (12,3 %); u bijelaca, učestalost događaja 1. i 2. stupnja iznosila je 25,6 %, odnosno 7,8 %. Učestalost događaja 3. stupnja bila je slična u Azijata i bijelaca (1,6 %, odnosno 1,0 %). Nije uočena razlika u učestalosti ozbiljnih štetnih događaja u SOC-u Koža između podskupina Azijata i bijelaca. Najčešći TEAE-ovi u SOC-u Koža koji su se češće pojavljivali u Azijata nego u bijelaca bili su osip (29,4 % u odnosu na 13,5 %), palmarno-plantarna eritrodisesteziya (9,9 % u odnosu na 1,0 %) i akneiformni dermatitis (6,0 u odnosu na 1,0 %).

Prijavljivanje sumnji na nuspojave

Nakon dobivanja odobrenja lijeka važno je prijavljivanje sumnji na njegove nuspojave. Time se omogućuje kontinuirano praćenje omjera koristi i rizika lijeka. Od zdravstvenih radnika se traži da prijave svaku sumnju na nuspojavu lijeka putem nacionalnog sustava prijave nuspojava: **navedenog u Dodatku V.**

4.9 Predoziranje

Ne postoji posebni antidot, a korist od hemodijalize u liječenju predoziranja lijekom Nerlynx nije poznata. U slučaju predoziranja potrebno je obustaviti primjenu lijeka i poduzeti opće potporne mjere.

U kliničkim ispitivanjima nuspojave povezane s predoziranjem najčešće su bile proljev, sa ili bez mučnine, povraćanje i dehidracija.

U ispitivanju povećanja doze u zdravih dobrovoljaca primijenjena je po jedna peroralna doza lijeka Nerlynx od najviše 800 mg. Čini se da su učestalost i težina gastrointestinalnih poremećaja (proljev, bol u abdomenu, mučnina i povraćanje) bili povezani s dozom. Pojedinačne doze lijeka Nerlynx veće od 800 mg nisu primjenjivane u kliničkim ispitivanjima.

5. FARMAKOLOŠKA SVOJSTVA

5.1 Farmakodinamička svojstva

Farmakoterapijska skupina: Antineoplastici, inhibitori protein-kinaze, ATK oznaka: L01EH02

Mehanizam djelovanja

Neratinib je ireverzibilni inhibitor pan–eritroblastičnog leukemijskog viralnog onkogenog homologa (ERBB) tirozin kinaze (TKI) koji blokira transdukciju signala za mitogeni faktor rasta putem kovalentne veze visokog afiniteta za mjesto vezanja ATP-a 3 receptora epidermalnog faktora rasta (EGFR-ovi): EGFR (kojeg kodira ERBB1), HER2 (kojeg kodira ERBB2) i HER4 (kojeg kodira ERBB4) ili njihovih aktivnih heterodimera s HER3 (kojeg kodira ERBB3). To dovodi do trajne inhibicije tih putova za promicanje rasta kod prekomjerno izraženih hormonskih receptora HER2 ili kod karcinoma dojke s mutacijom HER2. Neratinib se vezuje za receptor HER2, smanjuje autofosforilaciju EGFR i HER2 i aktivaciju nizvodnih signalnih puteva MAPK i AKT te snažno inhibira proliferaciju stanica tumora *in vitro*. Neratinib je inhibirao stanične linije tumora koje izražavaju EGFR i/ili HER2 pri staničnoj koncentraciji $IC_{50} < 100 \text{ nM}$.

Klinička djelotvornost i sigurnost

U multicentričnom, randomiziranom, dvostruko slijepom, placebo kontroliranom ključnom ispitivanju faze III, ExteNET (3004), 2840 žena s HER2-pozitivnim rakom dojke u ranoj fazi (kao što je lokalno potvrđeno analizom) koje su dovršile adjuvantno liječenje trastuzumabom randomizirano je u omjeru 1:1 u skupinu koja prima Nerlynx ili placebo svakodnevno tijekom godinu dana. Medijan dobi u populaciji predviđenoj za liječenje (engl. *intention to treat*, ITT) bio je 52 godine (59,9 % bolesnica bilo je staro ≥ 50 godina, 12,3 % bilo je staro ≥ 65 godina); 81,0 % bolesnica bile su bjelkinje, 2,6 % crkinje ili Afroamerikanke, 13,6 % Azijatkinje, a 2,9 % ostalo. Prije početka liječenja 57,7 % bolesnica imalo je bolest pozitivnu na hormonske receptore (definiranu kao ER-pozitivna i/ili PgR-pozitivna), 27,2 % bolesnica imalo je negativne limfne čvorove, 41,5 % imalo je jedan do tri pozitivna čvora, a 29,4 % imalo je četiri ili više pozitivnih čvorova. Približno 10 % bolesnica imalo je tumore I. faze, približno 40 % imalo je tumore II. faze, a približno 30 % imalo je tumore III. faze. Medijan vremena od posljednjeg adjuvantnog liječenja trastuzumabom do randomizacije iznosio je 4,5 mjeseca.

Primarna mjera ishoda ispitivanja bilo je preživljenje bez invazivne bolesti (iDFS). Sekundarne mjere ishoda ispitivanja obuhvaćale su preživljenje bez simptoma bolesti (DFS), uključujući duktalni karcinom *in situ* (DFS-DCIS), razdoblje do recidiva bolesti na udaljenom mjestu (TTDR), preživljenje bez bolesti na udaljenom mjestu (DDFS), ukupnu pojavnost recidiva u središnjem živčanom sustavu i ukupno preživljenje (OS).

Primarna analiza ispitivanja 2 godine nakon randomizacije pokazala je da je Nerlynx značajno smanjio rizik od invazivnog recidiva bolesti ili smrti za 33 % (HR=0,67 s 95 % CI (0,49; 0,91), dvostrano $p = 0,011$) u populaciji ITT.

Tablica 6: Primarni dvogodišnji rezultati djelotvornosti – ITT populacija i populacija s bolesti pozitivnom na hormonske receptore koje su završile liječenje trastuzumabom prije manje od godinu dana

Varijabla	Procijenjene 2-godišnje stope bez događaja ¹ (%)		Omjer hazarda (95 % CI) ²	P-vrijednost ³
	ITT populacija			
	Nerlynx (N = 1420)	Placebo (N = 1420)		
Preživljenje bez invazivne bolesti	94,2	91,9	0,67 (0,49; 0,91)	0,011
Preživljenje bez bolesti, uključujući duktalni karcinom <i>in situ</i>	94,2	91,3	0,62 (0,46; 0,84)	0,002
Preživljenje bez bolesti na udaljenom mjestu	95,3	94,0	0,75 (0,53; 1,06)	0,110
Razdoblje do recidiva bolesti na udaljenom mjestu	95,5	94,2	0,74 (0,52; 1,06)	0,102
Recidiv u CNS-u	0,92	1,16	—	0,586
	Populacija s bolesti pozitivnom na hormonske receptore koja je završila liječenje trastuzumabom prije manje od godinu dana			
	Nerlynx (N=671)	Placebo (N=668)	Omjer hazarda (95 % CI) ⁴	P-vrijednost ⁵
Preživljenje bez invazivne bolesti	95,3	90,9	0,50 (0,31; 0,78)	0,003
Preživljenje bez bolesti, uključujući duktalni karcinom <i>in situ</i>	95,3	90,1	0,45 (0,28; 0,71)	< 0,001
Preživljenje bez bolesti na udaljenom mjestu	96,1	93,0	0,53 (0,31; 0,88)	0,015
Razdoblje do recidiva bolesti na udaljenom mjestu	96,3	93,3	0,53 (0,30; 0,89)	0,018
Recidiv u CNS-u	0,34	1,01	—	0,189

CNS = središnji živčani sustav (engl. *central nervous system*).

¹ Stope bez događaja za sve mjere ishoda, osim za recidiv u CNS-u za koji je prijavljena ukupna pojavnost.

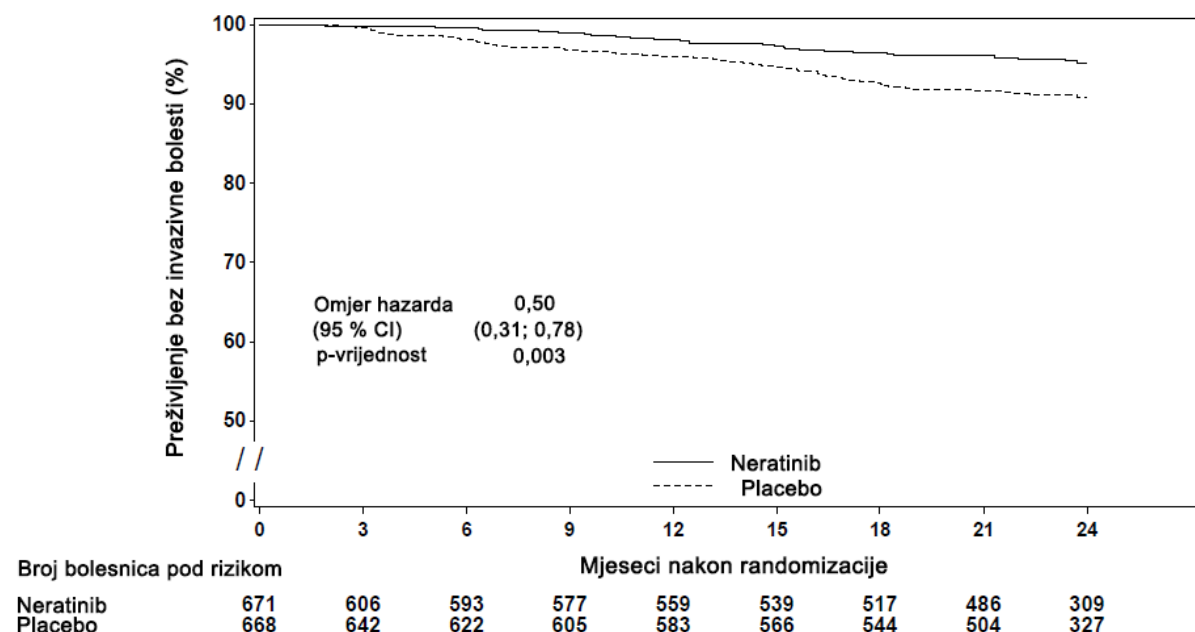
² Stratificirani Coxov model proporcionalnog hazarda

³ Stratificirani 2-strani log-rang test za sve mjere ishoda, osim za recidiv u CNS-u, za koji je korištena Grayeva metoda.

⁴ Nestratificirani Coxov model proporcionalnog hazarda

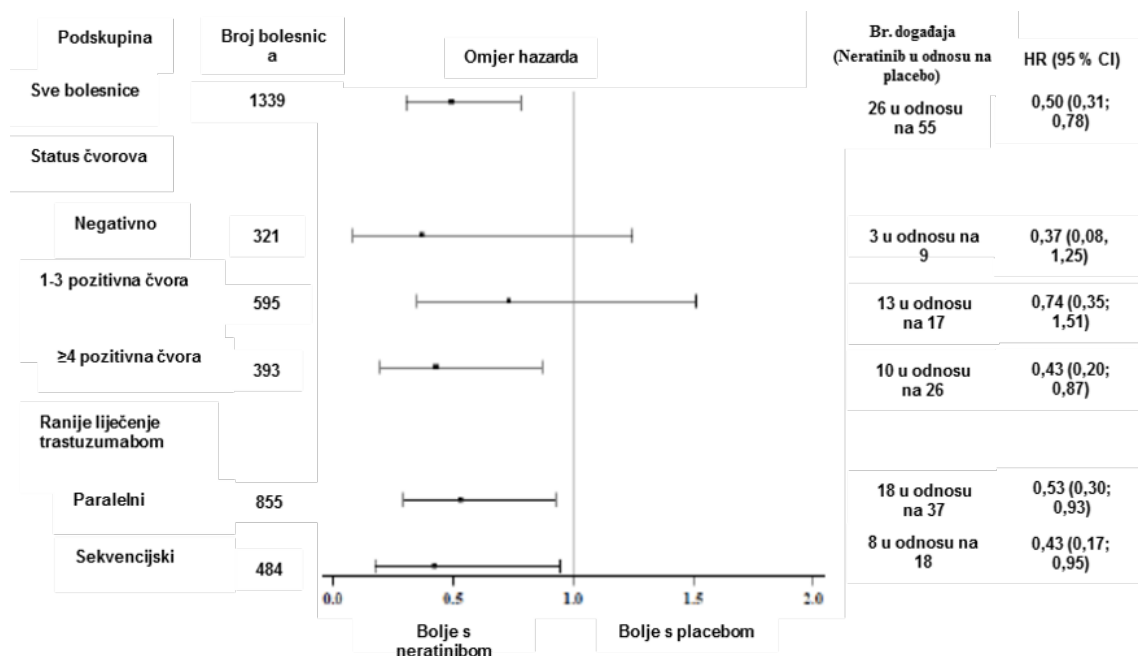
⁵ Nestratificirani 2-strani log-rang test za sve mjere ishoda, osim za recidiv u CNS-u, za koji je korištena Grayeva metoda.

Slika 1: Kaplan-Meierova krivulja za preživljenje bez invazivne bolesti – skupina bolesnica s bolesti pozitivnom na hormonske receptore koja je završila liječenje trastuzumabom prije manje od godinu dana



Za bolesnice pozitivne na hormonske receptore kojima treba manje od godinu dana za završetak terapije trastuzumabom, relativna korist liječenja lijekom Nerlynx unutar prethodno utvrđenih podskupina bolesnica prikazana je na slici 2.

Slika 2: Bolesnice s bolesti pozitivnom na hormonske receptore kojima treba manje od godinu dana za završetak terapije trastuzumabom, preživljenje bez invazivne bolesti po podskupini bolesnica



Napomena: Bolesnici (n = 30) koji su imali nepoznati status čvorova nisu prikazani jer se HR nije mogao procijeniti.

Kod bolesnica koje su bile negativne na hormonske receptore, neovisno o razdoblju proteklom od terapije trastuzumabom, omjer hazarda za iDFS pri 2 godine iznosio je 0,94 uz 95 % CI (0,61; 1,46). U ovoj populaciji nije dokazana djelotvornost.

Za približno 75 % bolesnica dobivena je suglasnost za produljeno praćenje nakon 24 mjeseca. Opažanja s podacima koji nedostaju cenzurirana su na posljednji datum procjene. Iako je korist od liječenja lijekom Nerlynx u odnosu na placebo održana na pet godina, veličina učinka ne može se pouzdano procijeniti.

Praćenje pri medijanu za ukupno preživljenje u ITT populaciji bilo je 8,06 godina, u skupini koja je liječena lijekom neratinib 8,03 godina i u skupini koja je primala placebo 8,10 godina, s ukupno 1542 (54,3 %) bolesnika u kojih je praćeno preživljenje 8 ili više godina, 746 (52,5 %) u skupini liječenoj neratinibom i 796 (56,1 %) u skupini koja je primala placebo. Broj smrtnih slučajeva bio je 264 (9,3 %), sa 127 (8,9 %) u bolesnika liječenih neratinibom i 137 (9,6 %) u bolesnika liječenih placebo.

Nije bilo nikakve statistički značajne razlike u ukupnom preživljenju između skupine koja je liječena lijekom Nerlynx i skupine koja je primala placebo [HR 0,96 (95 % CI: 0,75; 1,22)] u ITT populaciji tijekom praćenja pri medijanu od 8,06 godina.

U populaciji s bolesti pozitivnom na hormonske receptore koja je završila terapiju trastuzumabom prije manje od godinu dana, praćenje pri medijanu bilo je 8,0 godina u skupini liječenoj neratinibom i 8,1 godinu u skupini koja je primala placebo, s ukupno 1339 (47,1 %) bolesnika u kojih je praćeno preživljenje 8 ili više godina, 671 (23,6 %) u skupini koja je primala neratinib i 668 (23,5 %) u skupini koja je primala placebo. U ovoj potpopulaciji broj smrtnih slučajeva bio je 55 (8,2 %) u bolesnika liječenih neratinibom i 68 (10,2 %) u skupini liječenoj placebo [HR 0,83 (95 % CI, 0,58; 1,18)].

Pedijatrijska populacija

Europska agencija za lijekove izuzela je obvezu podnošenja rezultata ispitivanja u svim podskupinama pedijatrijske populacije u liječenju karcinoma dojke.

5.2 Farmakokinetička svojstva

Masena bilanca nakon primjene pojedinačne peroralne doze od 200 mg neratiniba ispitana je na šest zdravih osoba.

Apsorpcija

Nakon peroralne primjene 240 mg neratiniba, apsorpcija je bila spora, a do vršnih koncentracija neratiniba u plazmi došlo je oko 7 sati nakon primjene. Pojedinačna doza od 240 mg neratiniba uzeta s hranom povećala je C_{max} i AUC za oko 17 %, odnosno 13 %, u usporedbi s primjenom natašte.

Pojedinačna peroralna doza od 240 mg neratiniba uzeta uz obrok bogat masnoćama povećala je C_{max} i AUC za približno 100 %. U ispitivanju masene bilance, ukupno izlučivanje (izlučivanje putem urina i stolice) cjelovitog neratiniba i metabolita pokazalo je da apsorbirana frakcija neratiniba iznosi najmanje 10 %, a vjerojatno više od 20 %. Nadalje, predviđanja temeljena na modelu ukazuju na ukupnu apsorbiranu frakciju iz crijeva (fa) od 26 %.

In vitro topljivost neratiniba ovisi o pH vrijednosti. Liječenja kojima se povećava gastrointestinalni pH mogu sniziti apsorpciju neratiniba i stoga smanjiti sistemsku izloženost.

Distribucija

Vezivanje neratiniba za proteine iz ljudske plazme, uključujući kovalentno vezivanje za albumin iz ljudskog krvnog seruma (HSA), bilo je veće od 98 % i neovisno o ispitanoj koncentraciji neratiniba. Neratinib se većinom vezao za HSA i ljudski alfa-1 kiseli glikoprotein (AAG). Vezivanje glavnog metabolita (M6) za proteine iz ljudske plazme bilo je veće od 99 % i neovisno o ispitanim koncentracijama metabolita M6.

In vitro ispitivanja pokazala su da je neratinib supstrat za P-glikoprotein (P-gp) (vidjeti dijelove 4.2, 4.3, 4.4 i 4.5) i BCRP. *In vitro* ispitivanja pokazala su da neratinib i njegov glavni metabolit M6 nisu supstrati transportera jetrenog unosa OATP1B1*1a i OATP1B3 pri klinički značajnoj koncentraciji.

Biotransformacija

Metabolizam neratiniba provodi se prvenstveno u jetrenim mikrosomima putem CYP3A4 te u manjoj mjeri putem flavin-monooksigenaze (FMO).

Preliminarno profiliranje metabolita u ljudskoj plazmi pokazuje da neratinib nakon peroralne primjene prolazi kroz oksidativni metabolizam putem CYP3A4. Cirkulirajući metaboliti uključuju neratinib piridin N-oksida (M3), N-dezmetilneratinib (M6), neratinib dimetilamin N-oksida (M7) i tragove hidroksil neratinib N-oksida i neratinib bis-N-oksida (M11). Neratinib predstavlja najistaknutiju sastavnicu u plazmi, a među cirkulirajućim metabolitima (M2, M3, M6, M7 i M11) nijedan nije iznad 8 % ukupne izloženosti neratiniba plus metabolita nakon peroralne primjene neratiniba. Pokazalo se da metaboliti neratiniba M3, M6, M7 i M11 imaju potenciju sličnu neratinibu u *in vitro* enzimskim testovima (testovi vezanja) ili u ispitivanjima na stanicama koje izražavaju ERBB1, ERBB2 (HER2) i ERBB4.

Na temelju izloženosti u stanju dinamičke ravnoteže, neratinib pokazuje glavnu farmakološku aktivnost (73 %), sa 20 % dobivenih izloženosti M6, 6 % dobivenih od M3 i neznatan doprinos (< 1 %) od AUC M7 i M11.

Eliminacija

Nakon pojedinačnih doza neratiniba, srednja vrijednost prividnog poluvijeka neratiniba u plazmi iznosila je 17 sati u bolesnika.

Neratinib se prvenstveno izlučuje putem stolice

Nakon primjene pojedinačne radioaktivno obilježene doze oralne otopine od 240 mg neratiniba, 95,5 % odnosno 0,96 % primijenjene doze izlučeno je kroz stolicu i mokraću.

Izlučivanje je bilo brzo i potpuno, a veći dio doze dobiven je iz stolice u roku od 48 sati te je 96,5 % ukupne radioaktivnosti izlučeno nakon 8 dana.

Neizmijenjeni neratinib bio je najobilnija vrsta u izlučenom sadržaju s udjelom od 62,1 % ukupne doze dobivene iz izlučenog dijela. Najobilniji metabolit u stolici bio je M6 (19,7 % primijenjene doze), a potom M2, M3 i M7, svi ispod 10 % primijenjene doze.

Interakcije lijekova

Učinak induktora CYP3A4/P-gp na neratinib

Nakon istodobne primjene 240 mg neratiniba s ponovljenim dozama od 600 mg rifampicina, snažnog induktora CYP3A4/P-gp, izloženosti neratinibu značajno su smanjene za 76 % i 87 % za C_{max} odnosno AUC, u usporedbi sa samostalnom primjenom neratiniba (vidjeti dijelove 4.3 i 4.5).

Učinak inhibitora CYP3A4/P-gp na neratinib

Istodobna primjena pojedinačne peroralne doze od 240 mg neratiniba u prisutnosti ketokonazola (400 mg jednom dnevno tijekom 5 dana), snažnog inhibitora CYP3A4/P-gp, povećala je sistemska izloženost neratinibu za 3,2 i 4,8 puta za C_{max} odnosno AUC, u usporedbi sa samostalnom primjenom neratiniba.

Predviđanja temeljena na modelu pokazala su da je istodobna primjena pojedinačne peroralne doze od 240 mg neratiniba u prisutnosti flukonazola (200 mg jednom dnevno tijekom 8 dana), umjerenog inhibitora CYP3A4, povećala sistemska izloženost neratinibu 1,3 i 1,7 puta za C_{max} i AUC, u usporedbi sa samostalnom primjenom neratiniba.

Predviđanja temeljena na modelu pokazala su da je istodobna primjena pojedinačne peroralne doze od 240 mg neratiniba u prisutnosti verapamila (120 mg dva puta dnevno tijekom 8 dana), umjerenog inhibitora CYP3A4/snažnog inhibitora P-gp, povećala sistemska izloženost neratinibu 3,0 i 4,0 puta za C_{max} i AUC, u usporedbi sa samostalnom primjenom neratiniba (vidjeti dijelove 4.2, 4.4 i 4.5).

Učinci modifikatora pH želuca na neratinib

Istodobna primjena lanzoprazola ili ranitidina (1x300 mg) s pojedinačnom dozom neratiniba od 240 mg u zdravih dobrovoljaca rezultirala je smanjenom izloženosti neratinibu za oko 70 %, odnosno 50 %. Magnituda utjecaja ranitidina na AUC neratiniba smanjena je za oko 25 % rasporedom primjene ranitidina (2x150 mg) 2 sata nakon primjene neratiniba (vidjeti dijelove 4.2, 4.4 i 4.5).

Učinak drugih lijekova na neratinib

Nije bilo uočljivih klinički relevantnih međusobnih interakcija između lijekova za neratinib pri istodobnoj primjeni s kapecitabinom, paklitakselom, trastuzumabom, vinorelbinom ili lijekovima protiv proljeva (loperamidom) (vidjeti dio 4.5).

Učinak neratiniba na CYP supstrate

Neratinib i metabolit M6 nisu bili potentni izravni inhibitori za CYP1A2, 2A6, 2B6, 2C8, 2C9, 2D6 ili 3A4 i ne očekuje se vremenski ovisna inhibicija.

Neratinib nije inducirao CYP1A2, 2B6, 2C9 ili 3A4.

Učinci neratiniba na transportere

Nije bilo klinički relevantne inhibicije *in vitro* aktivnosti ljudskog efluksnog transportera BSEP, uz prijavljenu vrijednost $IC_{50} > 10 \mu M$. Naizgled je neratinib pri razini od $10 \mu M$ inhibirao efluksni transporter BCRP, što može biti klinički relevantno na crijevnoj razini (vidjeti dio 4.5).

U *in vitro* ispitivanjima, neratinib je bio inhibitor efluksnih transportera P-glikoproteina (P-gp), što je dodatno potvrđeno u kliničkom ispitivanju. Višestruke peroralne doze neratiniba od 240 mg povećale su izloženost digoksinu (povećanje od 54 i 32 % za C_{max} odnosno AUC) bez utjecaja na razinu bubrežnog klirensa (vidjeti dijelove 4.4 i 4.5).

Neratinib nije stvarao nikakvu aktivnost inhibicije transportera unosa, OATP1B1*1a, OATP1B3, OAT1, OAT3 i OCT2, a prijavljene IC_{50} vrijednosti bile su $> 10 \mu M$. Neratinib je stvarao aktivnost inhibicije za transporter unosa OCT1, uz IC_{50} od $2,9 \mu M$.

Posebne populacije

Oštećenje funkcije bubrega

Nisu provedena farmakokinetička ispitivanja u bolesnika s oštećenjem funkcije bubrega ili bolesnika koji se liječe dijalizom. Populacijsko farmakokinetičko modeliranje pokazalo je da klirens kreatinina nije objasnio varijabilnost među bolesnicima, zbog čega se ne preporučuju prilagodbe doze za bolesnike s blagim do umjerenim oštećenjem funkcije bubrega (vidjeti dijelove 4.2 i 4.4).

Oštećenje funkcije jetre

Neratinib se brzo metabolizira u jetri. U ispitanika s teškim postojećim oštećenjem funkcije jetre (Child Pugh C) bez karcinoma, klirens neratiniba smanjen je za 36 %, a izloženost neratinibu povećana je oko tri puta u usporedbi sa zdravim dobrovoljcima (vidjeti dijelove 4.2 i 4.3).

5.3 Neklinički podaci o sigurnosti primjene

Nuspojave koje nisu uočene u kliničkim ispitivanjima, ali su uočene u životinja pri razinama izloženosti koje su slične kliničkim razinama izloženosti te uz moguću relevantnost za kliničku primjenu bile su sljedeće:

Kancerogeneza, mutageneza

U standardnoj seriji ispitivanja genotoksičnosti Nerlynx se nije pokazao klastogenim ili mutagenim.

Metaboliti neratiniba M3, M6, M7 i M11 negativni su u standardnoj seriji *in vitro* ispitivanja genotoksičnosti.

Ispitivanje kancerogenosti u trajanju od 6 mjeseci na Tg.rasH2 transgenim miševima i 2-godišnji podaci za štakore nisu pokazali znakove kancerogenog potencijala.

Reproduktivna toksičnost

U kunića nisu uočeni učinci na parenje ili sposobnost životinja da postanu skotne, ali pri dozama koje se mogu smatrati klinički relevantnima uočeni su mortalitet embrija i fetusa te morfološke anomalije fetusa (npr. kupolasta glava, širenje moždanih klijetki i izobličene prednje fontanele te povećane prednje i/ili stražnje fontanele).

Procjena rizika za okoliš (ERA)

Ispitivanja procjene rizika za okoliš pokazala su da neratinib ima jasan potencijal da bude postojan, bioakumulativan i toksičan za okoliš (vidjeti dio 6.6).

6. FARMACEUTSKI PODACI

6.1 Popis pomoćnih tvari

Jezgra tablete

Manitol (E421)

Mikrokristalična celuloza

Krospovidon

Povidon

Silicijev dioksid, koloidni, bezvodni

Magnezijev stearat

Ovojnica tablete

Poli(vinilni alkohol)

Titanijev dioksid (E171)

Makrogol

Talk

Željezov oksid, crveni (E172)

6.2 Inkompatibilnosti

Nije primjenjivo.

6.3 Rok valjanosti

3 godine.

6.4 Posebne mjere pri čuvanju lijeka

Bočicu čuvati čvrsto zatvorenu radi zaštite od vlage.

Lijek ne zahtijeva čuvanje na određenoj temperaturi.

6.5 Vrsta i sadržaj spremnika

Bijela okrugla bočica izrađena od polietilena visoke gustoće (HDPE) zapremnine 60 ml s polipropilenskim zatvaračem sigurnim za djecu i unutarnjom sigurnosnom folijom.

U svakoj se bočici s tabletama nalazi spremnik od HDPE-a s 1 g silika gela.

Jedna bočica sadrži 180 tableta.

6.6 Posebne mjere za zbrinjavanje

Ovaj lijek može predstavljati rizik za okoliš (vidjeti dio 5.3).

Neiskorišteni lijek ili otpadni materijal potrebno je zbrinuti sukladno nacionalnim propisima.

7. NOSITELJ ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

PIERRE FABRE MEDICAMENT
Les Cauquillous
81500 Lavour
Francuska

8. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

EU/1/18/1311/001

9. DATUM PRVOG ODOBRENJA / DATUM OBNOVE ODOBRENJA

Datum prvog odobrenja: 31. kolovoza 2018.
Datum posljednje obnove odobrenja:

10. DATUM REVIZIJE TEKSTA

Detaljnije informacije o ovom lijeku dostupne su na internetskoj stranici Europske agencije za lijekove
<http://www.ema.europa.eu>.

PRILOG II.

- A. PROIZVOĐAČ ODGOVORAN ZA PUŠTANJE SERIJE LIJEKA U PROMET**
- B. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ OPSKRBU I PRIMJENU**
- C. OSTALI UVJETI I ZAHTJEVI ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**
- D. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ SIGURNU I UČINKOVITU PRIMJENU LIJEKA**

A. PROIZVOĐAČ ODGOVORAN ZA PUŠTANJE SERIJE LIJEKA U PROMET

Naziv i adresa proizvođača odgovornog za puštanje serije lijeka u promet

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

B. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ OPSKRBU I PRIMJENU

Lijek se izdaje na ograničeni recept (vidjeti Prilog I.: Sažetak opisa svojstava lijeka, dio 4.2).

C. OSTALI UVJETI I ZAHTJEVI ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

- **Periodička izvješća o neškodljivosti lijeka (PSUR-evi)**

Zahtjevi za podnošenje PSUR-eva za ovaj lijek definirani su u referentnom popisu datuma EU (EURD popis) predviđenom člankom 107.c stavkom 7. Direktive 2001/83/EZ i svim sljedećim ažuriranim verzijama objavljenima na europskom internetskom portalu za lijekove.

D. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ SIGURNU I UČINKOVITU PRIMJENU LIJEKA

- **Plan upravljanja rizikom (RMP)**

Nositelj odobrenja obavljat će zadane farmakovigilancijske aktivnosti i intervencije, detaljno objašnjene u dogovorenom Planu upravljanja rizikom (RMP), koji se nalazi u Modulu 1.8.2 Odobrenja za stavljanje lijeka u promet, te svim sljedećim dogovorenim ažuriranim verzijama RMP-a.

Ažurirani RMP treba dostaviti:

- na zahtjev Europske agencije za lijekove
- prilikom svake izmjene sustava za upravljanje rizikom, a naročito kada je ta izmjena rezultat primitka novih informacija koje mogu voditi ka značajnim izmjenama omjera korist/rizik, odnosno kada je izmjena rezultat ostvarenja nekog važnog cilja (u smislu farmakovigilancije ili minimizacije rizika).
- **Dodatne mjere minimizacije rizika**

Prije stavljanja u promet lijeka Nerlynx u svakoj državi članici nositelj odobrenja za stavljanje lijeka u promet mora s nacionalnim nadležnim tijelom dogovoriti sadržaj i oblik edukacijskog programa, uključujući sredstva komunikacije, distribucijske načine i sve druge aspekte programa.

Nositelj odobrenja za stavljanje lijeka u promet mora osigurati da u svakoj državi članici u kojoj se Nerlynx stavlja u promet svi zdravstveni radnici za koje se očekuje da će propisivati/izdavati Nerlynx, kao i svi bolesnici/njegovatelji za koje se očekuje da će uzimati Nerlynx, imaju pristup/dobiju sljedeći edukacijski paket:

- Edukacijski materijal za liječnika
- Paket s informacijama za bolesnika

Edukacijski materijal za liječnika treba sadržavati sljedeće:

- o Sažetak opisa svojstava lijeka
- o Vodič za zdravstvene radnike
- o Edukacijski materijal za bolesnika
 - **Vodič za zdravstvene radnike** mora sadržavati sljedeće ključne elemente:
- o Naziv lijeka, djelatnu tvar i odobrenu indikaciju lijeka
- o Relevantne informacije o sigurnosnom pitanju „Gastrointestinalna toksičnost (proljevi)” (npr. ozbiljnost, težina, učestalost, vrijeme do početka, trajanje, reverzibilnost štetnog događaja, kako je primjenjivo)
- o Pojediniosti o populaciji s većim rizikom za sigurnosno pitanje
- o Ključnu poruku koju je potrebno prenijeti bolesnicima koje se savjetuje o tome kako spriječiti gastrointestinalnu toksičnost i svesti je na najmanju moguću mjeru putem prikladnog praćenja i zbrinjavanja:
 - o profilaktičko liječenje lijekom protiv proljeva
 - o promjene u prehrani
 - o prilagodba doze (sa smjernicama za prilagodbu doza)/prekid liječenja
- o Važnost davanja edukacijskog materijala bolesnicima/njegovateljima na kraju savjetovanja
- o Napomene o važnosti prijavljivanja nuspojava lijeka
 - **Edukacijski materijal za bolesnika:**

Informativni paket za bolesnika treba sadržavati sljedeće:

- o Uputu o lijeku
- o Vodič za liječenje za bolesnika/njegovatelja
- o „Moj dnevnik liječenja”

Vodič za liječenje za bolesnika/njegovatelja mora sadržavati sljedeće ključne poruke (u laičkim izrazima)

- Naziv lijeka, djelatnu tvar i odobrenu indikaciju lijeka
- Relevantne informacije o gastrointestinalnoj toksičnosti (proljevi) (npr. znakovi i simptomi koje je potrebno navesti (ozbiljnost, težina, učestalost, vrijeme do početka, trajanje, rizici i posljedice))

- Ključne poruke o načinu sprječavanja i svođenja gastrointestinalne toksičnosti na najmanju moguću mjeru putem prikladnog praćenja (uz upućivanje na dnevnik liječenja) i zbrinjavanja:
 - o profilaktičko liječenje lijekom protiv proljeva
 - o promjene u prehrani
 - o kada obavijestiti zdravstvenog radnika i važnost navedenoga za daljnju prilagodbu liječenja
- Napomena o važnosti čitanja upute o lijeku
- Napomene o važnosti prijavljivanja nuspojava lijeka

PRILOG III.
OZNAČIVANJE I UPUTA O LIJEKU

A. OZNAČIVANJE

PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA VANJSKOM PAKIRANJU I UNUTARNJEM PAKIRANJU

KUTIJA I BOCA

1. NAZIV LIJEKA

Nerlynx 40 mg filmom obložene tablete
neratinib

2. NAVODENJE DJELATNE(IH) TVARI

Jedna filmom obložena tableta sadrži neratinibmaleat u količini koja odgovara 40 mg neratiniba.

3. POPIS POMOĆNIH TVARI

4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ

180 tableta

5. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku.
Primjena kroz usta.

6. POSEBNO UPOZORENJE O ČUVANJU LIJEKA IZVAN POGLEDA I DOHVATA DJECE

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece.

7. DRUGO(A) POSEBNO(A) UPOZORENJE(A), AKO JE POTREBNO

Nemojte progutati sredstvo za sušenje.

8. ROK VALJANOSTI

EXP

9. POSEBNE MJERE ČUVANJA

Bočicu čuvati čvrsto zatvorenu radi zaštite od vlage.

**10. POSEBNE MJERE ZA ZBRINJAVANJE NEISKORIŠTENOG LIJEKA ILI
OTPADNIH MATERIJALA KOJI POTJEČU OD LIJEKA, AKO JE POTREBNO**

Neiskorišteni lijek ili otpadni materijal potrebno je zbrinuti sukladno nacionalnim propisima.

11. NAZIV I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

PIERRE FABRE MEDICAMENT
Les Cauquillous
81500 Lavaur
Francuska

12. BROJ ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

EU/1/18/1311/001

13. BROJ SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA

15. UPUTE ZA UPORABU

16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU

Kutija:
nerlynx 40 mg

17. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – 2D BARKOD

Kutija:
Sadrži 2D barkod s jedinstvenim identifikatorom.

18. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – PODACI ČITLJIVI LJUDSKIM OKOM

Kutija:
PC
SN
NN

B. UPUTA O LIJEKU

Uputa o lijeku: Informacije za bolesnika

Nerlynx 40 mg filmom obložene tablete neratinib

Pažljivo pročitajte cijelu uputu prije nego počnete uzimati ovaj lijek jer sadrži Vama važne podatke.

- Sačuvajte ovu uputu. Možda ćete je trebati ponovno pročitati.
- Ako imate dodatnih pitanja, obratite se liječniku ili ljekarniku.
- Ovaj je lijek propisan samo Vama. Nemojte ga davati drugima. Može im naškoditi, čak i ako su njihovi znakovi bolesti jednaki Vašima.
- Ako primijetite bilo koju nuspojavu, potrebno je obavijestiti liječnika ili ljekarnika. To uključuje i svaku moguću nuspojavu koja nije navedena u ovoj uputi. Pogledajte dio 4.

Što se nalazi u ovoj uputi

1. Što je Nerlynx i za što se koristi
2. Što morate znati prije nego počnete uzimati Nerlynx
3. Kako uzimati Nerlynx
4. Moguće nuspojave
5. Kako čuvati lijek Nerlynx
6. Sadržaj pakiranja i druge informacije

1. Što je Nerlynx i za što se koristi

Što je Nerlynx

Nerlynx sadržava djelatnu tvar „neratinib”. Ubraja se u skupinu lijekova pod nazivom „inhibitori tirozin kinaze”, koji se koriste za blokiranje stanica raka i liječenje raka dojke.

Za što se Nerlynx koristi

Nerlynx se primjenjuje u bolesnika s rakom dojke u ranoj fazi koji:

- je pozitivan na hormonski receptor (HR pozitivan) i na receptor humanog epidermalnog faktora rasta 2 (HER2) i
- koji je prethodno liječen lijekom koji se naziva „trastuzumab”.

„Receptor HER2” je protein koji se nalazi na površini stanica u tijelu. Pomaže u kontroli rasta zdravih stanica dojke. Kod raka dojke pozitivnog na HER2, na površini stanica raka nalaze se velike količine receptora HER2. To dovodi do brže podjele i rasta stanica raka.

„Hormonski receptori” također su proteini s ekspresijom unutar stanica nekih specifičnih tkiva. Estrogeni i progesteron vežu se na te proteine i reguliraju staničnu aktivnost. Kod raka dojke pozitivnog na HR, dijeljenje i rast tumorske stanice može se povećati estrogenima i/ili progesteronom.

Prije primjene lijeka Nerlynx moraju se provesti ispitivanja kako bi se vidjelo je li Vaš rak HR pozitivan i HER2 pozitivan. Također ste morali prethodno biti liječeni trastuzumabom.

Kako Nerlynx djeluje

Nerlynx djeluje blokiranjem receptora HER2 na stanicama raka. To pomaže u zaustavljanju podjele i rasta stanica raka.

2. Što morate znati prije nego počnete uzimati Nerlynx

Nemojte uzimati Nerlynx

- ako ste alergični na neratinib ili neki drugi sastojak ovog lijeka (naveden u dijelu 6.)
- ako imate ozbiljne probleme s jetrom,
- ako uzimate rifampicin (lijek za tuberkulozu),
- ako uzimate karbamazepin ili fenitoin (lijekovi za napadaje),
- ako uzimate gospinu travu (biljni lijek za depresiju).

Upozorenja i mjere opreza

Obratite se svom liječniku ili ljekarniku prije nego uzmete Nerlynx.

Kada započnete liječenje lijekom Nerlynx, morate uzeti lijek protiv proljeva

Nerlynx može uzrokovati proljev u ranoj fazi liječenja. Trebate uzeti lijek protiv proljeva kako proljev ne bi postao težak te kako biste spriječili dehidraciju tijekom liječenja lijekom Nerlynx.

Pretrage i pregledi za probleme s jetrom

Nerlynx može uzrokovati promjene u funkciji jetre, koje će biti vidljive u krvnim pretragama. Vaš će liječnik provesti krvne pretrage prije i tijekom liječenja lijekom Nerlynx. Vaš će liječnik zaustaviti liječenje lijekom Nerlynx ako Vaše jetrene pretrage pokažu teške probleme.

Djeca i adolescenti

Ne smije se primjenjivati u djece mlađe od 18 godina. Sigurnost i djelotvornost lijeka Nerlynx nije ispitana u ovoj dobnoj skupini.

Drugi lijekovi i Nerlynx

Obavijestite svog liječnika ili ljekarnika ako uzimate, nedavno ste uzeli ili biste mogli uzeti bilo koje druge lijekove. Razlog tome jest činjenica da Nerlynx može utjecati na djelovanje nekih drugih lijekova. Neki drugi lijekovi također mogu utjecati na djelovanje lijeka Nerlynx.

Osobito obavijestite liječnika ili ljekarnika ako uzimate bilo koji od sljedećih lijekova:

- rifampicin - lijek za tuberkulozu
- karbamazepin, fenobarbital ili fenitoin – lijekovi za napadaje
- gospinu travu – biljni lijek za depresiju
- ketokonazol, vorikonazol, itraconazol ili flukonazol – lijekovi za gljivične infekcije
- eritromicin ili klaritromicin – lijekovi za bakterijske infekcije
- inhibitore proteaze – antivirusne lijekove
- nefazodon – lijek za liječenje depresije
- diltiazem ili verapamil – lijekovi za visok krvni tlak i bol u prsima
- dabigatran ili digoksin – lijek za probleme sa srcem
- rosuvastatin – lijek za liječenje visoke kolesterolemije
- irinotekan – lijek koji se koristi za kolorektalni karcinom
- sulfasalazin – crijevni protuupalni lijek
- lijekove za želučane probleme, kao što su:
 - lanzoprazol, omeprazol ili slični lijekovi koji se nazivaju „inhibitori protonske pumpe” ili PPI se ne preporučuju.
 - ranitidin, cimetidin ili slični lijekovi koji se nazivaju „antagonisti H₂ receptora”. Neratinib se mora uzimati 10 sati nakon doziranja antagonista H₂ receptora i najmanje 2 sata prije sljedeće doze antagonista H₂ receptora
 - antacidi - doza tih lijekova i lijeka Nerlynx trebaju se uzimati u razmaku od barem 3 sata.

Ako se išta od gore navedenog odnosi na Vas (ili ako niste sigurni), razgovarajte sa svojim liječnikom ili ljekarnikom prije početka uzimanja lijeka Nerlynx.

Nerlynx s hranom i pićem

Nemojte uzimati grejp ili nar tijekom uzimanja lijeka Nerlynx – nemojte ih jesti, piti njihov sok ili uzimati dodatke prehrani koji bi ih mogli sadržavati. Razlog tomu jest činjenica da to voće može doći u interakciju s lijekom Nerlynx i utjecati na način da koji lijek djeluje.

Trudnoća

Ako ste trudni, liječnik će ocijeniti moguću korist za Vas i rizik za fetus prije nego što vam propiše lijek. Ako zatrudnite tijekom uzimanja ovog lijeka, liječnik će ocijeniti moguću korist za Vas i rizik za fetus prije nastavka liječenja ovim lijekom.

Kontracepcija

Žene reproduktivne dobi moraju koristiti učinkovitu metodu kontracepcije, uključujući mehaničku metodu:

- tijekom uzimanja lijeka Nerlynx i
- mjesec dana nakon završetka liječenja.

Muškarci moraju koristiti učinkovitu mehaničku metodu kontracepcije kao što je kondom:

- tijekom uzimanja lijeka Nerlynx i
- tri mjeseca nakon završetka liječenja.

Dojenje

Budući da se male količine ovog lijeka mogu izlučiti u Vaše mlijeko, ako dojite ili planirate dojit razgovarajte sa svojim liječnikom prije uzimanja lijeka Nerlynx. Vaš će liječnik razgovarati s Vama o koristima i rizicima lijeka Nerlynx tijekom tog razdoblja.

Upravljanje vozilima i strojevima

Nerlynx malo utječe na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima. Nuspojave lijeka Nerlynx (primjerice, dehidracija i omaglica zbog proljeva, umor i nesvjestica) mogu utjecati na provedbu zadataka koji zahtijevaju prosudbu, motoričke ili kognitivne vještine.

3. Kako uzimati Nerlynx

Uvijek uzmite ovaj lijek točno onako kako Vam je rekao liječnik. Provjerite s liječnikom ili ljekarnikom ako niste sigurni.

Koliko lijeka Nerlynx uzeti

Preporučena doza lijeka Nerlynx je 6 tableta jednom dnevno (ukupno 240 mg).

- Uzimajte tablete s hranom. Nemojte ih drobiti ili otapati.
- Uzimajte sve tablete s vodom, otprilike u isto vrijeme svaki dan, po mogućnosti ujutro.

Liječenje traje godinu dana.

Kada započnete liječenje lijekom Nerlynx, morate uzeti lijek protiv proljeva

Ako ne uzmete lijek protiv proljeva radi sprječavanja ili smanjenja proljeva, Nerlynx može uzrokovati proljev u ranoj fazi liječenja. Proljev se obično javlja u ranoj fazi liječenja lijekom Nerlynx i može biti težak te dovesti do dehidracije.

- Počnite uzimati lijek protiv proljeva koji Vam je propisao liječnik s prvom dozom lijeka Nerlynx.
- Vaš će Vam liječnik reći kako uzimati lijek protiv proljeva.
- Nastavite s uzimanjem lijeka protiv proljeva tijekom prvih mjesec dana do dva mjeseca liječenja lijekom Nerlynx. Vaš će Vam liječnik reći trebate li nastaviti uzimati lijek protiv proljeva nakon prva dva mjeseca radi kontrole proljeva.
- Također će Vam reći trebate li promijeniti dozu lijeka Nerlynx zbog proljeva.

Ako uzmete veću dozu lijeka Nerlynx nego biste trebali, odmah se obratite liječniku ili idite u bolnicu. Sa sobom uzmite ambalažu lijeka.

Neke od nuspojava povezanih s uzimanjem prevelike količine lijeka Nerlynx jesu: proljev, mučnina, povraćanje i dehidracija.

Ako ste zaboravili uzeti Nerlynx

- Ako zaboravite uzeti dozu lijeka, sljedeću dozu uzmite idući dan.
- Nemojte uzeti dvostruku dozu kako biste nadoknadili zaboravljenu dozu.

Ako prestanete uzimati Nerlynx

- Nemojte prestati uzimati Nerlynx bez savjetovanja s liječnikom.

U slučaju bilo kakvih pitanja u vezi s primjenom ovog lijeka, obratite se liječniku ili ljekarniku.

4. Moguće nuspojave

Kao i svi lijekovi, ovaj lijek može uzrokovati nuspojave iako se one neće javiti kod svakoga. Kod uzimanja ovog lijeka može doći do sljedećih nuspojava:

Proljev

Ako ne uzmete lijekove protiv proljeva radi sprječavanja ili smanjenja proljeva, Nerlynx može uzrokovati proljev u ranoj fazi liječenja. Proljev može biti težak i može doći do dehidracije. Za više informacija o lijeku protiv proljeva koji morate uzeti istovremeno kad i Nerlynx pogledajte dio 3.

Obratite se svojem liječniku ako:

- imate proljev koji ne prestaje - liječnik Vas može savjetovati o načinu kontrole proljeva.
- ako osjećate omaglicu ili slabost zbog proljeva - javite se liječniku ili odmah idite u bolnicu.

Problemi s jetrom

Nerlynx može uzrokovati promjene u funkciji jetre, koje će biti vidljive u krvnim pretragama. Možete i ne morate imati znakove ili simptome problema s jetrom (npr. žutilo kože i/ili očiju, tamna mokraća ili svijetle stolice). Vaš će liječnik provesti krvne pretrage prije i tijekom liječenja lijekom Nerlynx. Vaš će liječnik zaustaviti liječenje lijekom Nerlynx ako Vaše jetrene pretrage pokažu teške probleme.

Ostale nuspojave

Obavijestite svog liječnika ili ljekarnika ako primijetite bilo koju od sljedećih nuspojava:

Vrlo česte (mogu se javiti u više od 1 na 10 osoba):

- proljev
- bol u trbuhu, osjećaj mučnine ili povraćanje, smanjeni apetit
- suha ili upaljena usta, uključujući mjehuriće ili ulkuse u ustima
- osip
- grčevi mišića
- snažan osjećaj umora

Česte (mogu se javiti u do 1 na 10 osoba):

- osjećaj peckanja tijekom mokrenja te česta i hitna potreba za mokrenjem (to mogu biti simptomi infekcije mokraćnog sustava)
- dehidracija
- nesvjestica
- krvarenje iz nosa
- blagi nadražaj želuca
- suha usta
- promjene u rezultatima krvnih pretraga jetrene funkcije
- problemi s noktima, uključujući pucanje noktiju ili promjene boje noktiju
- suha i raspuknuta koža

- promjene u pretragama bubrežne funkcije
- gubitak težine

Manje česte (mogu se pojaviti u do 1 na 100 osoba):

- zatajenje bubrega
- promjene u rezultatima krvnih pretraga jetrene funkcije (tj. povećanje bilirubina u krvi)

Obavijestite svojeg liječnika ili ljekarnika ako primijetite bilo koju od prethodno navedenih nuspojava.

Prijavljivanje nuspojava

Ako primijetite bilo koju nuspojavu, potrebno je obavijestiti liječnika ili ljekarnika. To uključuje i svaku moguću nuspojavu koja nije navedena u ovoj uputi. Nuspojave možete prijaviti izravno putem nacionalnog sustava za prijavu nuspojava: [navedenog u Dodatku V](#). Prijavljivanjem nuspojava možete pridonijeti u procjeni sigurnosti ovog lijeka.

5. Kako čuvati lijek Nerlynx

Lijek čuvajte izvan pogleda i dohvata djece.

Ovaj lijek se ne smije upotrijebiti nakon isteka roka valjanosti (EXP) navedenog na boci i kutiji. Rok valjanosti odnosi se na zadnji dan navedenog mjeseca.

Lijek ne zahtijeva čuvanje na određenoj temperaturi.
Bočicu čuvati čvrsto zatvorenu radi zaštite od vlage.

Nemojte uzimati Nerlynx ako primijetite znakove oštećenja ambalaže ili ako postoje znakovi neovlaštenog korištenja (npr. ako je oštećena unutarnja zaštita).

Nikada nemojte nikakve lijekove baciti u otpadne vode ili kućni otpad. Pitajte svojeg ljekarnika kako baciti lijekove koje više ne koristite. Ove će mjere pomoći u očuvanju okoliša.

6. Sadržaj pakiranja i druge informacije

Što Nerlynx sadrži

- Djelatna tvar je neratinib. Jedna filmom obložena tableta sadrži neratinibmaleat u količini koja odgovara 40 mg neratiniba.
- Drugi sastojci su:
 - Jezgra tablete: manitol (E421), mikrokristalična celuloza, krospovidon, povidon, koloidni bezvodni silicijev dioksid, magnezijev stearat
 - Ovojnica tablete: poli(vinilni alkohol), titanijev dioksid (E171), makrogol, talk, crveni željezov oksid (E172)

Kako Nerlynx izgleda i sadržaj pakiranja

Filmom obložene tablete su crvene, ovalnog oblika i imaju oznaku 'W104' utisnutu na jednoj strani, dok na drugoj strani nemaju nikakvu oznaku.

Filmom obložene tablete lijeka Nerlynx isporučuju se u bijeloj okrugloj boci izrađenoj od polietilena visoke gustoće (HDPE) s polipropilenskim zatvaračem sigurnim za djecu i unutarnjom sigurnosnom folijom. Jedna bočica sadrži 180 filmom obloženih tableta.

U svakoj se boci s tabletama nalazi spremnik od HDPE-a s 1 g silika gela. Nemojte progutati sredstvo za sušenje. Čuvajte ga u bočici.

Nositelj odobrenja za stavljanje lijeka u promet

PIERRE FABRE MEDICAMENT

Les Cauquillous

81500 Lavar

Francuska

Proizvođač

Pierre Fabre Médicament Production – Cahors

Site de Cahors

Le Payrat

46000 Cahors

Francuska

Ova uputa je zadnji puta revidirana u MM/GGGG

Ostali izvori informacija

Detaljnije informacije o ovom lijeku dostupne su na internetskoj stranici Europske agencije za lijekove: <http://www.ema.europa.eu/>
