

I. MELLÉKLET
ALKALMAZÁSI ELŐÍRÁS

1. A GYÓGYSZER NEVE

Nerlynx 40 mg filmtabletta

2. MINŐSÉGI ÉS MENNYISÉGI ÖSSZETÉTEL

40 mg neratinibet tartalmaz neratinib-maleát formájában filmtablettaként.

A segédanyagok teljes listáját lásd a 6.1 pontban.

3. GYÓGYSZERFORMA

Filmtabletta.

Ovális, vörös filmtabletta, egyik oldalán „W104” mélynyomással. A tabletták mérete 10,5 mm × 4,3 mm, vastagsága 3,1 mm.

4. KLINIKAI JELLEMZŐK

4.1 Terápiás javallatok

A Nerlynx olyan korai stádiumú **hormonreceptor-pozitív**, HER2-overexpressziót/amplifikációt mutató emlőrákban szenvedő felnőtt betegek kiterjesztett adjuváns kezelésére javallott, akik kevesebb mint egy éve fejezték be az előző adjuváns trastuzumab alapú kezelésüket.

4.2 Adagolás és alkalmazás

A Nerlynx-kezelést a daganatellenes gyógyszerek alkalmazásában jártas kezelőorvosnak kell elkezdenie és felügyelnie.

Adagolás

A Nerlynx ajánlott dózisa 240 mg (hat 40 mg-os tablettát), naponta egyszer szájon át, egy évig folyamatosan szedve. A Nerlynx-et étkezés közben, lehetőleg reggel kell bevenni. A betegeknek a trastuzumab-terápia befejezését követő 1 éven belül meg kell kezdeniük a kezelést.

Mellékhatások miatti dózismódosítások

A Nerlynx dózisának módosítása az egyéni biztonságosság és tolerabilitás alapján ajánlott. Egyes mellékhatások kezelése az adagolás 1. táblázatban, 2. táblázatban, 3. táblázatban és 4. táblázatban feltüntetett megszakítását és/vagy csökkentését teheti szükségessé.

A Nerlynx alkalmazását abba kell hagyni, amennyiben:

- a kezeléssel összefüggő toxicitás nem javul 0-1. fokozatúra;
- a toxicitás következtében a kezelés 3 hétnél tovább késik; vagy
- a beteg nem képes napi 120 mg-ot tolerálni.

További klinikai szituációk a dózis módosítását eredményezhetik, ha az klinikailag indokolt (pl. elviselhetetlen toxicitás; tartósan fennálló, 2. fokozatú mellékhatások; stb.).

1. táblázat: A Nerlynx mellékhatások miatti dózismódosításai

Dózisszint	Nerlynx dózis
Ajánlott kezdő dózis	Napi 240 mg
Első dóziscsökkentés	Napi 200 mg
Második dóziscsökkentés	Napi 160 mg
Harmadik dóziscsökkentés	Napi 120 mg

2. táblázat: Nerlynx dózismódosítások és -kezelés – általános toxicitás*

Toxicitás súlyossága [†]	Intézkedés
3. fokozatú	A Nerlynx leállítása, amíg a kezelés leállításától számított 3 héten belül a toxicitás nem javul ≤ 1 . fokozatra vagy a kiindulási értékre. Ezután a Nerlynx alkalmazását a következő, alacsonyabb dózisszint mellett kell újraindítani. Ha a 3. fokozatú toxicitás nem javul 3 héten belül, a Nerlynx alkalmazását végleg abba kell hagyni.
4. fokozatú	A Nerlynx alkalmazását végleg abba kell hagyni.

* A hasmenés és a hepatotoxicitás kezelését illetően lásd az alábbi, 3. és 4. táblázatot.

† A CTCAE v4.0 alapján

Dózismódosítások hasmenés miatt

A hasmenés kezelése szükségessé teszi egy hasmenés elleni gyógyszer megfelelő alkalmazását, az étrend megváltoztatását, valamint a Nerlynx megfelelő dózismódosításait. A Nerlynx dózisának hasmenés esetén történő módosítására vonatkozó útmutatást a 3. táblázat tartalmazza.

3. táblázat: Dózismódosítások hasmenés miatt

A hasmenés súlyossága*	Intézkedés
1. fokozatú hasmenés [naponta legfeljebb 4-gyel nő meg a székletürítések száma a kezelés előtti állapothoz képest]. 2. fokozatú hasmenés [naponta 4-6-tal nő meg a székletürítések száma a kezelés előtti állapothoz képest], amely 5 napnál rövidebb ideig tart. 3. fokozatú hasmenés [naponta legalább 7-tel nő meg a székletürítések száma a kezelés előtti állapothoz képest; inkontinencia; hospitalizáció indokolt; korlátozza a napi önellátást], amely legfeljebb 2 napig tart.	- A hasmenésellenes kezelés módosítása. - Étrendmódosítások. - A kiszáradás elkerülése érdekében ~ 2 liter/nap folyadékbevitelt kell fenntartani. - Ha az esemény visszatér a ≤ 1. fokozatra, illetve a kezelés előtti állapotra, adott esetben a Nerlynx minden ezt követő alkalmazása esetén meg kell fontolni a hasmenésellenes profilaxis újraindítását (lásd 4.4 pont).
- Bármilyen, szövődménnyel járó fokozat[†] 2. fokozatú hasmenés, amely legalább 5 napig tart[‡] 3. fokozatú hasmenés, amely 2 nap és 3 hét közötti ideig tart[‡]	- A Nerlynx-kezelés megszakítása. - Étrendmódosítások. - A kiszáradás elkerülése érdekében ~ 2 liter/nap folyadékbevitelt kell fenntartani. - Ha a hasmenés legfeljebb egy hét alatt ≤ 1. fokozatra javul, akkor ugyanazzal a dózissal folytatható a Nerlynx-kezelés. - Ha a hasmenés egy hétnél hosszabb idő alatt javul ≤ 1. fokozatra, akkor a Nerlynx-kezelést csökkentett dózissal kell folytatni (lásd az 1. táblázatot). - Ha az esemény visszaáll ≤ 1. fokozatra, illetve a kezelés előtti állapotra, adott esetben a Nerlynx minden ezt követő alkalmazása esetén megfontolandó a hasmenésellenes profilaxis újraindítása (lásd 4.4 pont). - Ha a 3. fokozatú hasmenés 3 hétnél tovább marad fenn, a Nerlynx alkalmazását végleg abba kell hagyni.

A hasmenés súlyossága*	Intézkedés
4. fokozatú hasmenés [életveszélyes következmények; sürgős beavatkozás javallott]	A Nerlynx alkalmazását végleg abba kell hagyni.
Napi 120 mg esetén a hasmenés ismét 2. fokozatú vagy súlyosabb lesz	A Nerlynx alkalmazását végleg abba kell hagyni.

* A CTCAE v4.0 alapján

† A szövődmények közé tartozik a kiszáradás, láz, hypotensio, veseelégtelenség, illetve a 3. vagy 4. fokozatú neutropenia

‡ Az optimális kezelés ellenére

Dózismódosítások hepatotoxicitás miatt

A Nerlynx dózisának hepatotoxicitás esetén történő módosítására vonatkozó útmutatást a 4. táblázat tartalmazza (lásd 4.4 pont).

4. táblázat: Dózismódosítások hepatotoxicitás miatt

Hepatotoxicitás súlyossága*	Intézkedés
3. fokozatú GPT (ALAT) ($>5-20 \times \text{ULN}$) VAGY 3. fokozatú bilirubin ($>3-10 \times \text{ULN}$)	- Le kell állítani a Nerlynx-kezelést a ≤ 1. fokozatra való visszatérésig. - Értékelni kell az alternatív okokat. - A Nerlynx adagolását a következő, alacsonyabb dózissal kell folytatni, ha a ≤ 1. fokozatra való visszatérés 3 héten belül megtörténik. Amennyiben a dóziscsökkentés ellenére ismét fennáll a 3. fokozatú GPT (ALAT) vagy bilirubin, a Nerlynx alkalmazását végleg abba kell hagyni. - Amennyiben a 3. fokozatú hepatotoxicitás 3 hétnél tovább marad fenn, a Nerlynx alkalmazását végleg abba kell hagyni.
4. fokozatú GPT (ALAT) ($>20 \times \text{ULN}$) VAGY 4. fokozatú bilirubin ($>10 \times \text{ULN}$)	- A Nerlynx alkalmazását végleg abba kell hagyni. - Értékelni kell az alternatív okokat.

ULN = normálérték felső határa; GPT (ALAT) = glutamát-piruvát-transzamináz

* A CTCAE v4.0 alapján

Kihagyott adag

A kihagyott adagokat nem szabad pótolni, és a kezelést a következő tervezett napi adaggal kell folytatni (lásd 4.9 pont).

Grépfrút és gránátalma

Neratinib egyidejű bevétele grépfrúttal vagy gránátalmával/grépfrútlével vagy gránátalmalével nem ajánlott (lásd 4.4 és 4.5 pont).

CYP3A4-/P-gp-inhibitorok alkalmazása

Ha nem kerülhető el az inhibitor alkalmazása, a Nerlynx dózist csökkenteni kell:

- 40 mg-ra (egy 40 mg-os tablettát), amelyet naponta egy erős CYP3A4-/P-gp-inhibitorral kell bevenni.
- 40 mg-ra (egy tablettát), amelyet naponta egy közepes CYP3A4/P-gp-inhibitorral kell bevenni. Megfelelő tolerálás esetén meg kell emelni 80 mg-ra legalább 1 hétig, majd 120 mg-ra legalább 1 hétig, és 160 mg-ra, amely a maximális napi dózis. A beteget gondosan monitorozni kell, különösen a gyomor- és bélrendszeri hatásokat, beleértve a hasmenést és a hepatotoxicitást.

Az erős vagy közepes CYP3A4-/P-gp-inhibitor abbahagyását követően újrakezdehető a Nerlynx korábbi 240 mg dózisának az alkalmazása (lásd 4.4, 4.5 és 5.2 pont).

H₂-receptor-antagonisták és savlekötők

Ha H₂-receptor-antagonistát alkalmaznak, a Nerlynx-et a H₂-receptor-antagonista bevitelét megelőzően legalább 2 órával vagy utána 10 órával kell bevenni. Legalább 3 órának kell eltelnie a Nerlynx és a savlekötő adagolása között (lásd 4.4, 4.5 és 5.2 pont).

Különleges betegcsoportok

Vesekárosodás

Enyhe/közepesen súlyos vesekárosodásban szenvedő betegeknél nincs szükség a dózis módosítására. A Nerlynx-et nem vizsgálták súlyos vesekárosodásban szenvedő betegeknél, a dialízisre szoruló betegeket is beleértve. A súlyos vesekárosodásban szenvedő vagy dialízisre szoruló betegek kezelése nem ajánlott (lásd 5.2 pont).

Májkárosodás

Child–Pugh A vagy B stádiumú (enyhe–közepesen súlyos) májkárosodásban szenvedő betegeknél nincs szükség a dózis módosítására (lásd 5.2 pont).

Idősek

Adagmódosítás nem szükséges. A 85 éves vagy idősebb betegeknél nem áll rendelkezésre adat.

Gyermekek és serdülők

A Nerlynx-nek gyermekek és serdülők esetén nincs releváns alkalmazása az emlőrákra.

Az alkalmazás módja

A Nerlynx szájon át alkalmazandó. A tablettákat lehetőleg vízzel, egészben kell lenyelni, és nem szabad összetörni vagy feloldani. A tablettákat étkezés közben kell bevenni, lehetőleg reggel (lásd 5.2 pont).

4.3 Ellenjavallatok

A készítmény hatóanyagával vagy a 6.1 pontban felsorolt bármely segédanyagával szembeni túlérzékenység.

Együttes alkalmazás a következő gyógyszerekkel, amelyek a citokróm P450 CYP3A4/P-gp izoformájának erős induktorai, mint például (lásd 4.5 és 5.2 pont):

- karbamazepin, fenitoin (antiepileptikumok),
- közönséges orbáncfű (*Hypericum perforatum*) (gyógynövénykészítmény),
- rifampicin (mycobacterium elleni szer).

Súlyos májkárosodás (Child–Pugh C stádium) (lásd 5.2 pont).

4.4 Különleges figyelmeztetések és az alkalmazással kapcsolatos óvintézkedések

Hasmenés

A Nerlynx-kezelés alatt hasmenést jelentettek (lásd 4.2 és 4.8 pont). A hasmenés súlyos lehet, és kiszáradással járhat.

A hasmenés általában a Nerlynx-kezelés első vagy második hetében jelentkezik, és visszatérő lehet.

A betegeket utasítani kell, hogy a hasmenés elleni gyógyszerrel végzett profilaktikus kezelést a Nerlynx első adagjával kezdjék el, és a Nerlynx-kezelés első 1–2 hónapja alatt folytassák a hasmenés elleni szer rendszeres adagolását, a napi székletürítések számát 1–2-re beállítva.

Idősek

Az idős (65 éves vagy annál idősebb) betegek a hasmenés szövődményeként megjelenő veseelégtelenség és kiszáradás magasabb kockázatának vannak kitéve, így ezeket a betegeket gondosan monitorozni kell.

Jelentős krónikus gyomor-bél rendszeri betegségekben szenvedő betegek

A pivotális vizsgálatban nem vettek részt olyan jelentős, krónikus gyomor-bél rendszeri betegségekben szenvedő betegek, akiknél a fő tünet a hasmenés, így gondosan monitorozni kell őket.

Vesekárosodás

A vesekárosodásban szenvedő betegeknél magasabb a kiszáradás szövődményeinek kockázata, ha hasmenés alakul ki náluk, így ezeket a betegeket gondosan monitorozni kell (lásd 4.2 és 5.2 pont).

Májfunkció

A Nerlynx-kezelés alatt hepatotoxicitást jelentettek. A májfunkciós vizsgálatokat, beleértve a glutamát-piruvát-transzamináz- (GPT vagy ALAT), glutamát-oxálacetát-transzamináz- (GOT vagy ASAT) és az összbilirubinszint ellenőrzését 1 hét elteltével el kell végezni, utána az első 3 hónapban havonta, majd azt követően 6 hetente, amíg a kezelés zajlik, vagy ameddig klinikailag indokolt (lásd 4.2 pont).

Azoknál a betegeknél, akiknél intravénás folyadékpótlást igénylő 3. vagy annál nagyobb fokozatú hasmenést, illetve a hepatotoxicitás okozta bármely egyéb panaszt vagy tünetet, mint például fáradtságot, émelygést, hányást, sárgaságot, a jobb felső kvadránsban érzett fájdalmat vagy érzékenységet, lázat, kiütést vagy eozinofiliát tapasztalnak, vizsgálni kell a májfunkciós vizsgálatokban bekövetkezett változásokat. A hepatotoxicitás értékelése során a frakcionált bilirubint és protrombinidőt is mérni kell.

Bal kamra funkció

A bal kamra működési zavar összefügg a HER2-gátlással. A Nerlynx-et nem vizsgálták olyan betegeknél, akiknek a bal kamrai ejekciós frakciójuk (LVEF) a normálérték alsó határa alatt van vagy kórtörténetükben jelentős szívbetegség szerepel. Ismert kardiális kockázati tényezőkkel rendelkező betegeknél a szív működés monitorozását kell végezni, beleértve az LVEF értékelését, amennyiben az klinikailag indokolt.

Protonpumpa-inhibitorok, H₂-receptor-antagonisták és savlekötők

A gyomor-bél rendszeri pH-t növelő kezelések ronthatják a neratinib felszívódását, így csökkentve a szisztémás expozíciót. Együttes alkalmazás protonpumpa-inhibitorokkal (PPI-k) nem ajánlott (lásd 4.5 és 5.2 pont).

H₂-receptor-antagonisták vagy antacidumok esetén az alkalmazás módját módosítani kell (lásd 4.2, 4.5 és 5.2 pontok).

Terhesség

A neratinib terhes nőknél magzatkárosodást okozhat (lásd 4.6 pont).

A bőr és a bőr alatti szövetek betegségei

A Nerlynx alkalmazásához a bőr és a bőr alatti szövetek betegségei társulnak. Gondosan monitorozni kell azokat a betegeket, akiknél a bőr és a bőr alatti szövetek betegségeinek tünetei jelentkeznek (lásd 4.8 pont).

Egyidejű kezelés CYP3A4- és P-gp-inhibitorokkal

Az erős vagy közepes CYP3A4- és P-gp-inhibitorokkal való egyidejű kezelés nem ajánlott a megnövekedett neratinib-expozíció kockázata miatt. Ha az inhibitor nem kerülhető el, módosítani kell a Nerlynx dózisát (lásd 4.2, 4.5 és 5.2 pont).

Grépfrút és gránátalma

A grépfrút- vagy gránátalmalé CYP3A4- és P-gp-gátló hatással bírhat, így fogyasztása kerülendő a Nerlynx-kezelés alatt (lásd 4.2 és 4.5 pont).

Egyidejű kezelés közepes CYP3A4- és P-gp-induktorokkal

A közepes CYP3A4- és P-gp-induktorokkal való egyidejű kezelés nem ajánlott, mivel a neratinib hatékonyságának vesztesét okozhatja (lásd 4.5 és 5.2 pont).

Egyidejű kezelés a P-gp szubsztrátjaival

Gondosan monitorozni kell azokat a betegeket, akiket egyidejűleg olyan szűk terápiás tartományú hatóanyagokkal kezelnek, amelyek felszívódása P-gp-transzporterekkel jár a gyomor-bél traktusban (lásd 4.5 és 5.2 pont).

4.5 Gyógyszerkölsönhatások és egyéb interakciók

Egyéb hatóanyagok hatása a neratinibre

A neratinib metabolizációja elsősorban a CYP3A4 révén történik. A neratinib P-gp-szubsztrát.

CYP3A4-/P-gp-induktorok

Egy klinikai vizsgálat kimutatta, hogy az erős CYP3A4-/P-gp-induktorok egyidejű alkalmazása szignifikánsan csökkentette a neratinib-expozíciót, ezért ellenjavallott a neratinib egyidejű alkalmazása erős CYP3A4-/P-gp-induktorokkal (pl. fenitoinnal, karbamazepinnel, rifampicinnel vagy orbáncfű/*Hypericum perforatum* tartalmú gyógynövénykészítményekkel). Közepes CYP3A4-/P-gp-induktorokkal (pl. boszentánnal, efavirenzzel, etravirinnel, fenobarbitállal, primidonnal és dexametazonnal) szintén nem javasolt, mivel ez a neratinib hatékonyságvesztését okozhatja (lásd 4.3 és 5.2 pont).

CYP3A4-/P-gp-inhibitorok

Egy klinikai vizsgálat és a modellalapú előrejelzések kimutatták, hogy az erős vagy közepes CYP3A4-/P-gp-inhibitorok egyidejű alkalmazása szignifikánsan növelte a neratinib szisztémás expozícióját, ezért nem ajánlott a neratinib egyidejű alkalmazása az erős vagy közepes CYP3A4-/P-gp-inhibitorokkal (erős inhibitorok például: atazanavir, indinavir, nefazodon, nelfinavir, ritonavir, szakvinavir, lopinavir, ketokonazol, itraconazol, klaritromicin, troleandomicin, vorikonazol és kobicisztát; közepes inhibitorok például: ciprofloxacín, ciklosporin, diltiazem, flukonazol, eritromicin, fluvoxamin és verapamil). Ha az inhibitor nem kerülhető el, módosítani kell a Nerlynx dózisát (lásd 4.2, 4.3 és 5.2 pont).

A grépfrút/gránátalma, vagy grépfrútlé/gránátalmalé is növelheti a neratinib plazmakoncentrációját, így fogyasztásuk kerülendő (lásd 4.2 és 4.4 pont).

Protonpumpa-inhibitorok, H₂-receptor-antagonisták és savlekötők

A neratinib *in vitro* oldhatósága pH-függő. A gyomor-pH-t növelő hatóanyagokkal való együttes kezelés ronthatja a neratinib felszívódását, így csökkentve a szisztémás expozíciót.

A protonpumpa-inhibitorokkal (PPI-k) (pl. omeprazol vagy lansoprazol) való együttes alkalmazás nem ajánlott (lásd 4.4 és 5.2 pont).

A Nerlynx-et a H₂-receptor-antagonista bevitelét megelőzően legalább 2 órával vagy utána 10 órával kell bevenni (lásd 4.2, 4.4 és 5.2 pont).

Legalább 3 órának kell eltelnie a Nerlynx és a savlekötő adagolása között (lásd 4.2, 4.4 és 5.2 pont).

A hasmenés elleni loperamid

Egy klinikai vizsgálat igazolta, hogy nem voltak klinikailag szignifikáns különbségek az alanyok neratinibnek való expozíciója között loperamid egyidejű alkalmazásával vagy anélkül (lásd 5.2 pont).

A neratinib hatása más hatóanyagokra

Hormonális fogamzásgátlók

Jelenleg nem ismert, hogy a Nerlynx csökkenti-e a szisztémás hatású hormonális fogamzásgátlók hatékonyságát. Ezért a szisztémás hatású hormonális fogamzásgátlót használó nők alkalmazzanak barrier-elvű fogamzásgátló módszert is (lásd 4.6 pont).

P-glikoprotein efflux-transzporterek

In vitro vizsgálatok igazolták, hogy a neratinib a P-glikoprotein (P-gp) efflux-transzporterek inhibitora. Ezt egy, a digoxint próbaszubsztrátként használó klinikai vizsgálat erősítette meg, amely a C_{max} és az AUC 54%-os, illetve 32%-os növekedését mutatta ki. Ez klinikailag releváns lehet olyan betegek számára, akiket egyidejűleg olyan szűk terápiás tartományú hatóanyagokkal kezelnek, amelyek felszívódása P-gp-transzporterekkel jár a gyomor-bél traktusban (pl. digoxin, kolkicin, dabigatran, fenitoin, sztatinok, ciklosporin, everolimusz, szírolimus és takrolimus). Ezeket a betegeket gondosan monitorozni kell (lásd 4.4 és 5.2 pont).

Emlőrák-rezisztencia fehérje efflux-transzporterek

Az *in vitro* vizsgálatok tanúsága szerint a neratinib a bélrendszerben gátolhatja az emlőrák-rezisztencia fehérjét (BCRP). BCRP-szubsztrátokkal nem végeztek klinikai vizsgálatot. A neratinib együttes alkalmazása BCRP-szubsztrátokkal az expozíciójuk megnövekedéséhez vezethet, ezért a BCRP-szubsztrátokkal (pl. rozuvasztatinnal, szulfaszalazinnal és irinotekánnal) kezelt betegeket gondosan monitorozni kell (lásd 5.2 pont).

4.6 Termékenység, terhesség és szoptatás

Fogamzóképes nők / Fogamzásgátlás nőknél és férfiaknál

Az állatkísérletek során nyert eredmények alapján a neratinib terhesség alatt történő alkalmazása magzati károsodást okozhat. A nőknek kerülniük kell a teherbe esést a Nerlynx-kezelés alatt, és legfeljebb 1 hónapig azt követően. A fogamzóképes korban lévő nőknek ezért nagyon hatékony fogamzásgátlást kell alkalmazniuk a Nerlynx-kezelés alatt, és 1 hónapig azt követően.

Jelenleg nem ismert, hogy a neratinib csökkenti-e a szisztémás hatású hormonális fogamzásgátlók hatékonyságát, ezért a szisztémás hatású hormonális fogamzásgátlókat használó nőknek barrier-elvű fogamzásgátló módszert is alkalmazniuk kell.

A férfiaknak a kezelés alatt és 3 hónapig azt követően barrier-elvű fogamzásgátló módszert kell alkalmazniuk.

Terhesség

A Nerlynx terhes nőknél történő alkalmazásáról nem áll rendelkezésre információ. Az állatkísérletek során embrionális-magzati halálozást és magzati morfológiai rendellenességeket igazoltak (lásd 5.3 pont). Az emberekre vonatkozó potenciális kockázat nem ismert. A Nerlynx kizárólag akkor alkalmazható terhesség alatt, ha a nő klinikai állapota feltétlenül szükségessé teszi a neratinib-kezelést.

Ha a neratinibet terhesség alatt alkalmazzák, vagy ha a beteg a Nerlynx-kezelés alatt esik teherbe, a beteget tájékoztatni kell a magzatot érintő lehetséges veszélyről.

Szoptatás

Nem ismert, hogy a neratinib kiválasztódik-e a humán anyatejbe. Az anyatejjel táplált csecsemőre nézve a kockázatot nem lehet kizárni. Ezért el kell dönteni, hogy a szoptatást függesztik fel, vagy megszakítják a Nerlynx-kezelést, figyelembe véve a Nerlynx fontosságát az anyára, valamint a szoptatás előnyét a gyermekre nézve.

Termékenység

Nem végeztek termékenységi vizsgálatokat nők, illetve férfiak esetében. Legfeljebb 12 mg/ttkg/nap dózis alkalmazása esetén nem mutattak ki jelentős változást a hím és nőtényi patkányok termékenységi paramétereiben (lásd 5.3 pont).

4.7 A készítmény hatásai a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességekre

A Nerlynx kismértékben befolyásolja a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességeket. A neratinib mellékhatásaként fáradtságról, szédülésről, kiszáradásról és ájulásról számoltak be. Figyelembe kell venni a beteg klinikai állapotát annak értékelésekor, hogy a beteg képes-e az ítélőképességet, motoros vagy kognitív készségeket igénylő feladatok végrehajtására.

4.8 Nemkívánatos hatások, mellékhatások

A biztonságossági profil összefoglalása

Fokozattól függetlenül a leggyakoribb mellékhatások között szerepelt a hasmenés (93,6%), az émelygés (42,5%), a fáradtság (27,3%), a hányás (26,8%), a hasi fájdalom (22,7%), a kiütés (15,4%), a csökkent étvágy (13,7%), a has felső részét érintő fájdalmak (13,2%), a stomatitis (11,2%) és az izomgörcsök (10,0%).

A leggyakoribb 3-4. fokozatú mellékhatás a hasmenés (3. fokozatú 36,9%, illetve 4. fokozatú 0,2%) és a hányás (3. fokozatú 3,4%, illetve 4. fokozatú 0,1%) volt.

A súlyosként jelentett mellékhatások között szerepelt a hasmenés (1,9%), a hányás (1,3%), a kiszáradás (1,1%), az émelygés (0,5%), a glutamát-piruvát-transzamináz-szint növekedése (0,4%), a glutamát-oxálacetát-transzamináz-szint növekedése (0,4%), a hasi fájdalom (0,3%), a fáradtság (0,3%) és a csökkent étvágy (0,2%).

A mellékhatások táblázatos felsorolása

Az alábbi táblázat felsorolja a neratinib esetében megfigyelt mellékhatásokat az 1710 beteg összesített adatainak értékelése alapján.

A gyakoriság osztályozására a MedDRA gyakorisági konvencióját és a szervrendszereket osztályozó adatbázist használtuk:

Nagyon gyakori ($\geq 1/10$)

Gyakori ($\geq 1/100 - < 1/10$)

Nem gyakori ($\geq 1/1000 - < 1/100$)

Ritka ($\geq 1/10\,000 - < 1/1000$)

Nagyon ritka ($< 1/10\,000$)

Nem ismert (a gyakoriság a rendelkezésre álló adatokból nem állapítható meg)

Az egyes gyakorisági kategóriákban a mellékhatások csökkenő súlyosság szerint szerepelnek.

5. táblázat: A Nerlynx monoterápia okozta mellékhatások emlőrákvizsgálatokban

Szervrendszeri kategória	Gyakoriság	Mellékhatás
Fertőző betegségek és parazita-fertőzések	Gyakori	Húgyúti fertőzés
Anyagcsere- és táplálkozási betegségek és tünetek	Nagyon gyakori	Csökkent étvágy
	Gyakori	Kiszáradás
Idegrendszeri betegségek és tünetek	Gyakori	Syncope
Légzőrendszeri, mellkasi és mediastinalis betegségek és tünetek	Gyakori	Orrvérzés
Emésztőrendszeri betegségek és tünetek	Nagyon gyakori	Hasmenés, hányás, émelygés, hasi fájdalom, a has felső részét érintő fájdalom és stomatitis ¹
	Gyakori	Haspuffadás, szájszárazság és dyspepsia
Máj- és epebetegségek, illetve tünetek	Gyakori	Emelkedett glutamát-piruvát-transzamináz-szint és emelkedett glutamát-oxálacetát-transzamináz-szint

Szervrendszeri kategória	Gyakoriság	Mellékhatás
	Nem gyakori	Emelkedett bilirubinszint
A bőr és a bőr alatti szövetek betegségei	Nagyon gyakori	Bőrkiütés ²
	Gyakori	Köröm-rendellenesség ³ , cutan fissurák és száraz bőr
A csont- és izomrendszer, valamint a kötőszövet betegségei és tünetei	Nagyon gyakori	Izomgörcsök
Vese- és húgyúti betegségek és tünetek	Gyakori	Emelkedett kreatininszint a vérben
	Nem gyakori	Veseelégtelenség
Általános tünetek, az alkalmazás helyén fellépő reakciók	Nagyon gyakori	Fáradtság
Laboratóriumi és egyéb vizsgálatok eredményei	Gyakori	Testsúlycsökkenés

¹ Beleértve a szájgyulladást, a stomatitis aphtosát, a szájüregi fekélyt, a szájnyálkahártya felhólyagosodását és a nyálkahártya-gyulladást.

² Magában foglalja a kiütést, az erythemás bőrkiütést, a follicularis kiütést, a generalizált kiütést, a viszkető kiütést és a gennyes kiütést.

³ Magában foglalja a köröm-rendellenességet, a paronychiát, az onychoclasia-t és a körömszíneződést.

Néhány kiválasztott mellékhatás leírása

Hasmenés

A Nerlynx monoterápiával, loperamid-profilaxis nélkül kezelt 1660 beteg 94,6%-ánál fordult elő a hasmenés legalább 1 epizódja. 3. fokozatú hasmenést a Nerlynx-szel kezelt betegek 37,5%-ánál jelentettek. A betegek 0,2%-ának volt 4. fokozatú hasmenése. A hasmenés a Nerlynx-szel kezelt betegek 1,9%-ánál kórházi felvételhez vezetett.

A hasmenés általában az első hónapban alakult ki, a betegek 83,6%-a az első héten, 46,9%-uk a második héten, 40,2%-uk a harmadik héten, 43,2%-uk pedig a negyedik héten számolt be ilyen toxicitásról (a hasmenés első jelentkezésének medián ideje 2 nap volt).

Fokozattól függetlenül a hasmenés egyetlen epizódja időtartamának mediánja 2 nap volt. Fokozattól függetlenül az összesített hasmenéses időtartam mediánja 59 nap, a 3. fokozatú hasmenés összesített időtartamának mediánja pedig 5 nap volt.

A hasmenés volt egyúttal a gyógyszer alkalmazásának abbahagyásához vezető leggyakoribb mellékhatás. A loperamid-profilaxis nélkül Nerlynx-szel kezelt betegek 14,4%-a hagyta abba a kezelést a hasmenés miatt. Dóziscsökkentésre a Nerlynx-szel kezelt betegek 24,7%-ánál került sor.

Bőrkiütés

A Nerlynx monoterápiával kezelt csoportban a betegek 16,7%-a tapasztalt bőrkiütést. Az 1., illetve 2. fokozatú esetek előfordulási aránya 13,3%, illetve 2,9% volt. A Nerlynx-szel kezelt betegek 0,4%-ánál tapasztaltak 3. fokozatú kiütést.

Köröm-rendellenességek

A Nerlynx monoterápiával kezelt csoportban a betegek 7,8%-a tapasztalt köröm-rendellenességeket. Az 1., illetve 2. fokozatú esetek előfordulási aránya 6,2%, illetve 1,4% volt. A Nerlynx-szel kezelt betegek 0,2%-a tapasztalt 3. fokozatú köröm-rendellenességet.

A bőrkiütés és a köröm-rendellenességek is a Nerlynx-szel kezelt betegek 0,6%-ánál vezettek a kezelés megszakításához.

Hepatotoxicitás

A pivotális ExteNET (3004) III. fázisú vizsgálatban gyakrabban jelentettek hepaticus mellékhatást a Nerlynx-szel kezelt csoportban, mint a placebóval kezelt csoportban (12,4%, szemben a 6,6%-kal), elsősorban a magasabb glutamát-piruvát-transzamináz-szint (GPT, ALAT) (8,5%, szemben a 3,2%-kal), a magasabb glutamát-oxálacetát-transzamináz-szint (GOT, ASAT) (7,4%, szemben a 3,3%-kal), valamint az alkalkus-foszfátáz vérben mért magasabb szintje (2,1%, szemben az 1,1%-kal) miatt. 3. fokozatú mellékhatásokat a Nerlynx-szel kezelt betegek 1,6%-nál jelentettek, míg a placebóval kezelt betegek 0,5%-ánál, 4. fokozatú mellékhatásokat pedig 0,2%-nál jelentettek, szemben a 0,1%-kal. A Nerlynx-szel kezelt betegeknél 3. fokozatú emelkedett GPT (ALAT)-értéket 1,1%-ban jelentettek, szemben a placebóval kezelt betegek 0,2%-ával, 4. fokozatú emelkedett GPT (ALAT)-értékről pedig 0,2%-nál számoltak be, szemben a 0,0%-kal. A Nerlynx-szel kezelt betegeknél 3. fokozatú emelkedett GOT (ASAT)-értékről 0,5%-nál számoltak be, szemben a placebóval kezelt betegek 0,3%-ával, 4. fokozatú emelkedett GOT (ASAT)-értékről pedig 0,2%-nál számoltak be, szemben a 0,0%-kal. 3., illetve 4. fokozatú emelkedett bilirubinszint mellékhatást nem jelentettek.

Egyéb különleges betegcsoportok

Idősek

A pivotális ExteNET (3004) III. fázisú vizsgálatban az átlagos életkor a Nerlynx-szel kezelt csoportban 52 év volt, 1236 beteg volt 65 évesnél fiatalabb, 172 beteg 65 éves vagy annál idősebb, közülük pedig 25 beteg volt 75 éves vagy annál idősebb.

A 65 éves vagy annál idősebb korcsoportban gyakrabban fordult elő a kezelés mellékhatások miatti abbahagyása, mint a 65 évesnél fiatalabb korcsoportban, a Nerlynx-szel kezelt csoportban a vonatkozó százalékarány 44,8% volt a 25,2%-hoz képest.

A Nerlynx-szel kezelt csoportban a súlyos mellékhatások előfordulási gyakorisága (a 65 évesnél fiatalabbak körében) 7,0% volt, míg a placebóval kezelt csoport ez az arány 5,7%-ot ért el, míg a gyakoriság a 65 évesek vagy annál idősebbek körében 9,8%, illetőleg a 8,1% volt. A 65 éves vagy annál idősebb csoportban leggyakrabban jelentett súlyos mellékhatás a hányás (2,3%), a hasmenés (1,7%), a kiszáradás (1,2%) és a veseelégtelenség (1,2%) volt.

A kezelés alatt kialakuló, hospitalizációhoz vezető mellékhatások aránya a 65 évesnél fiatalabbak körében a Nerlynx-szel kezelt csoportban 6,3%, míg a placebóval kezelt csoportban 4,9% volt, a 65 éves vagy annál idősebb korcsoportban pedig 8,7%, illetőleg 8,1% volt.

A rassz hatása

A pivotális ExteNET (3004) III. fázisú vizsgálatban a kezelés hatására kialakuló nemkívánatos események gyakorisága a bőr és a bőr alatti szövetek betegségeinek és tüneteinek szervrendszeri csoportjában magasabb volt a Nerlynx-szel kezelt ázsiai betegeknél, mint a fehér bőrű betegeknél (56,4%, szemben a 34,5%-kal), de hasonló a placebóval kezelt betegeknél (24,9%, szemben a 22,8%-kal). A Nerlynx monoterápiával kezelt 1710 beteg összetett biztonsági adatai a dermatológiai toxicitások nagyobb előfordulási arányát mutatták az ázsiai betegeknél (57,1%), mint a fehér bőrű betegeknél (34,6%).

Az összesített biztonsági adatok elemzése során az ázsiai betegeknél a bőr és a bőr alatti szövetek betegségei és tüneteinek szervrendszeri kategóriában jelentkező, a kezelés nyomán fellépő nemkívánat események többsége 1. fokozatú (43,3%), illetve 2. fokozatú (12,3%) volt; a fehér bőrű betegeknél pedig az 1., illetve a 2. fokozatú események előfordulási gyakorisága 25,6%, illetve 7,8% volt. A 3. fokozatú események gyakorisága hasonló volt az ázsiai, illetve a fehér bőrű betegeknél (1,6%, illetve 1,0%). A súlyos mellékhatások gyakoriságában nem volt különbség a bőr és a bőr alatti szövetek betegségei és tüneteinek szervrendszeri kategóriában az ázsiai és a fehér bőrű alcsoportok között. A bőr és a bőr alatti szövetek betegségei és tüneteinek szervrendszeri kategóriában azok a kezelés nyomán fellépő leggyakoribb nemkívánat események, amelyek az ázsiai betegeknél gyakrabban jelentkeztek, mint a fehér bőrű betegeknél, a bőrkiütés (29,4% a 13,5%-kal szemben), a palmoplantaris erythrodysaesthesia szindróma (9,9% az 1,0%-kal szemben), valamint a dermatitis acneiformis (6,0% az 1,0%-kal szemben) voltak.

Feltételezett mellékhatások bejelentése

A gyógyszer engedélyezését követően lényeges a feltételezett mellékhatások bejelentése, mert ez fontos eszköze annak, hogy a gyógyszer előny/kockázat profilját folyamatosan figyelemmel lehessen kísérni. Az egészségügyi szakembereket kérjük, hogy jelentsék be a feltételezett mellékhatásokat a hatóság részére az [V. függelékben](#) található elérhetőségek valamelyikén keresztül.

4.9 Túlادagolás

Nincs specifikus ellenszer, és a Nerlynx-túlادagolás kezelése érdekében végzett hemodialízis kedvező hatása nem ismert. Túlادagolás esetén fel kell függeszteni az alkalmazást, és általános szupportív intézkedéseket kell tenni.

A klinikai vizsgálati környezetben a túlادagolással összefüggésbe hozható mellékhatások között a leggyakoribb a hasmenés volt, émelygéssel, hányással és kiszáradással vagy ezek nélkül.

Egy egészséges önkéntesek körében végzett dóziseszkálációs vizsgálat során a Nerlynx legfeljebb 800 mg egyszeri orális dózisait alkalmazták. Az emésztőrendszeri betegségek és tünetek (hasmenés, hasi fájdalom, émelygés és hányás) gyakorisága és súlyossága dóziszfüggőnek tűnt. A klinikai vizsgálatokban nem alkalmaztak 800 mg-nál nagyobb egyszeri Nerlynx-dóziseket.

5. FARMAKOLÓGIAI TULAJDONSÁGOK

5.1 Farmakodinámiás tulajdonságok

Farmakoterápiás csoport: Daganatellenes szerek, protein-kináz-gátlók, ATC-kód: L01EH02

Hatásmechanizmus

A neratinib irreverzibilis pan-eritroblasztos laukemia virális onkogén homológ (ERBB) tirozinkináz-inhibitor (TKI), amely azáltal blokkolja a mitogén növekedési faktor szignál transzdukciót, hogy nagy affinitással kovalensen kötődik a következő 3 epidermális növekedési faktor receptorainak (EGFR-ek) ATP kötőhelyére: az (ERBB1 által kódolt) EGFR, az (ERBB2 által kódolt) HER2 és az (ERBB4 által kódolt) HER4, illetve az (ERBB3 által kódolt) HER3-mal képzett aktív heterodimerek. Ez a fenti, növekedést segítő utak tartós gátlását eredményezi a HER2-amplifikációval vagy -overexpresszióval jellemezhető, illetve a HER2-mutáns emlőrákok esetében. A neratinib a HER2-höz köt, csökkenti az EGFR és a HER2, majd ennél fogva az MAPK és az AKT jelátviteli útvonalainak autofoszforilációját, és *in vitro* erőteljesen gátolja a daganatsejtek proliferációját. A neratinib az EGFR-t és/vagy HER2-t expresszáló daganatos sejtvonalakat cellularis IC50 < 100 nM-lal gátolta.

Klinikai hatásosság és biztonságosság

Az ExteNET (3004) pivotális multicentrikus, randomizált, kettős vak, placebokontrollos III. fázisú vizsgálatban 2840, korai stádiumú, HER2-pozitív (helyben vizsgálattal megerősített) emlőrákban szenvedő, a trastuzumab adjuváns kezelésben részesült nőt randomizáltak 1:1 arányban, hogy egy éven át naponta Nerlynx-et, illetve placebót kapjanak. A kezelni szándékozott (ITT) csoportban az életkori medián 52 év volt (59,9% volt 50 éves vagy idősebb, 12,3% volt 65 éves vagy idősebb); 81,0% volt fehér bőrű, 2,6% fekete bőrű vagy afroamerikai, 13,6% ázsiai és 2,9% egyéb. A vizsgálat megkezdésekor 57,7%-uknak volt hormonreceptor-pozitív betegsége (definíció szerint ER-pozitív és/vagy PgR-pozitív volt), 27,2% volt nyirokcsomó-negatív, 41,5%-uknak volt egy-három pozitív nyirokcsomója, 29,4%-uknak pedig négy vagy több pozitív nyirokcsomója. A betegek körülbelül 10%-ának volt I. stádiumú daganata, körülbelül 40%-ának II. stádiumú daganata, és körülbelül 30%-ának volt III. stádiumú daganata. Az utolsó adjuváns trastuzumab-kezeléstől a randomizálásig eltelt medián időtartam 4,5 hónap volt.

A vizsgálat elsődleges végpontja az invazív betegségtől mentes túlélés (invasive disease-free survival – iDFS) volt. A vizsgálat másodlagos végpontjai közé tartozott a betegségmentes túlélés (disease-free survival – DFS), beleértve az *in situ* duktális karcinómát is (ductal carcinoma *in situ* – DFS-DCIS), a távoli recidíváig eltelt idő (time to distant recurrence – TTDR), a távoli betegségtől mentes túlélés (distant disease-free survival – DDFS), a központi idegrendszeri recidíva kumulált előfordulási gyakorisága és a teljes túlélési (overall survival – OS).

A vizsgálat randomizálás után 2 évvel elvégzett elsődleges elemzése azt mutatta, hogy a Nerlynx szignifikáns módon, 33%-kal csökkentette az invazív betegség kiújulásának, illetve a haláleseteknek a kockázatát (HR = 0,67, 95%-os CI mellett (0,49, 0,91), kétoldalas p = 0,011) az ITT csoportban.

6. táblázat: Elsődleges kétéves hatékonysági eredmények – ITT és hormonreceptor-pozitív csoportok, amelyeknél kevesebb mint egy év telt el a trastuzumab-terápia befejezése óta

Változó	Becsült 2 éves eseménymentes arány ¹ (%)		Kockázati arány (95%-os CI) ²	P-érték ³
	ITT populáció			
	Nerlynx (N = 1420)	Placebo (N = 1420)		
Invazív betegségtől mentes túlélés	94,2	91,9	0,67 (0,49, 0,91)	0,011
Betegségtől mentes túlélés, beleértve az <i>in situ</i> duktális karcinómát	94,2	91,3	0,62 (0,46, 0,84)	0,002
Későbbi betegségtől mentes túlélés	95,3	94,0	0,75 (0,53, 1,06)	0,110
Későbbi kiújulásig eltelt idő	95,5	94,2	0,74 (0,52, 1,06)	0,102
Központi idegrendszeri kiújulás	0,92	1,16	–	0,586
	Hormonreceptor-pozitív csoport, amelynél kevesebb mint egy év telt el a trastuzumab-terápia befejezése óta			
	Nerlynx (N = 671)	Placebo (N = 668)	Kockázati arány (95%-os CI) ⁴	P-érték ⁵
Invazív betegségtől mentes túlélés	95,3	90,9	0,50 (0,31, 0,78)	0,003
Betegségtől mentes túlélés, beleértve az <i>in situ</i> duktális karcinómát	95,3	90,1	0,45 (0,28, 0,71)	< 0,001
Későbbi betegségtől mentes túlélés	96,1	93,0	0,53 (0,31, 0,88)	0,015
Későbbi kiújulásig eltelt idő	96,3	93,3	0,53 (0,30, 0,89)	0,018
Központi idegrendszeri kiújulás	0,34	1,01	–	0,189

¹ Eseménymentes arányok minden végpont esetén, kivéve a központi idegrendszeri kiújulást, amelynek a kumulált előfordulási arány szerepel.

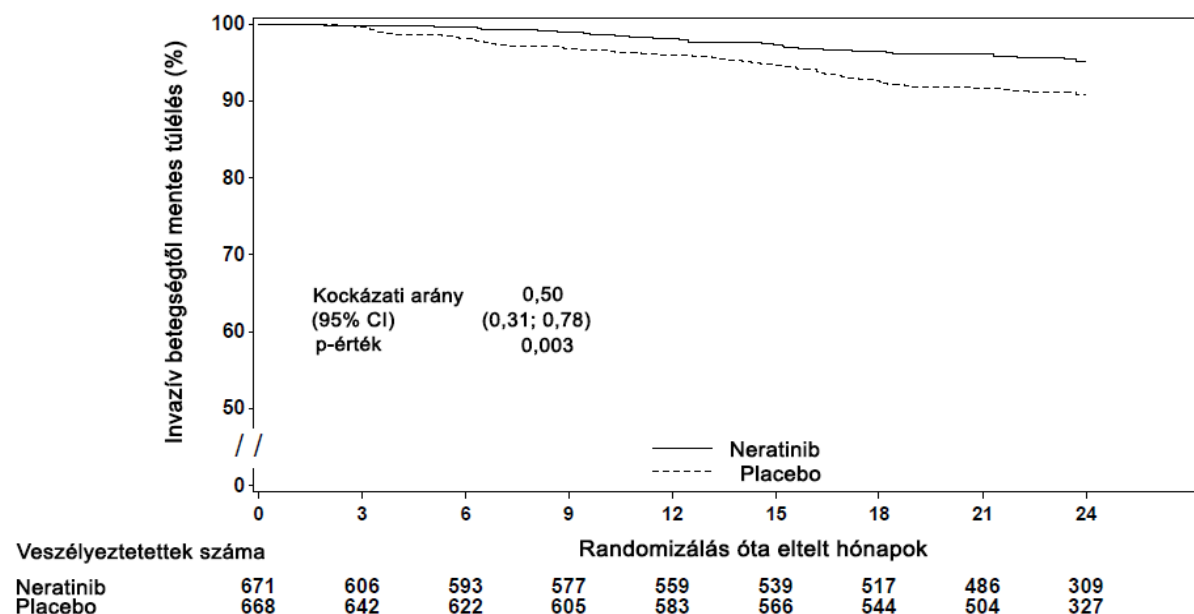
² Rétegzett Cox-féle arányos kockázati modell.

³ Rétegzett 2-oldalas lograng próba minden végpontra, kivéve a központi idegrendszeri kiújulást, amelyre a Gray-féle módszert alkalmazták.

⁴ Nem rétegzett Cox-féle arányos kockázati modell.

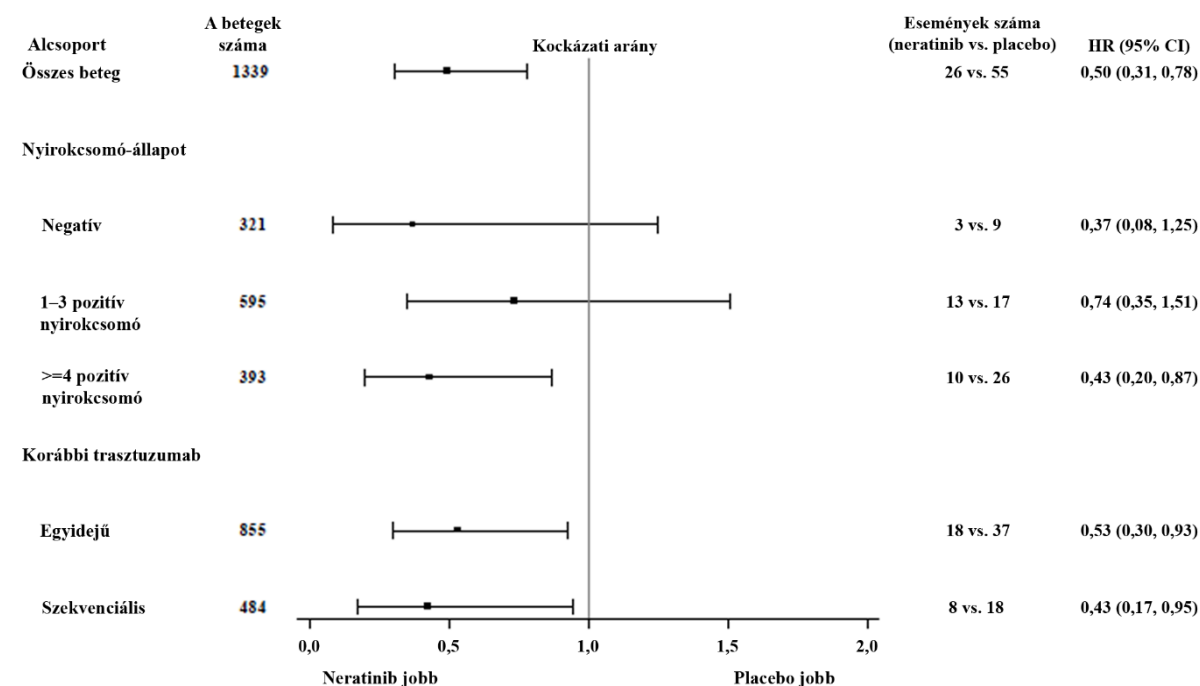
⁵ Nem rétegzett 2-oldalas lograng próba minden végpontra, kivéve a központi idegrendszeri kiújulást, amelyre a Gray-féle módszert alkalmazták.

1. ábra: Az invazív betegségtől mentes túlélés Kaplan-Meier-görbéje – a hormonreceptor-pozitív csoport, amelynél kevesebb mint egy év telt el a trastuzumab-terápia befejezése óta



Azoknál a hormonreceptor-pozitív betegeknél, akiknél kevesebb mint egy év telt el a trastuzumab-terápia befejezése óta, a Nerlynx-kezelés relatív előnyét az előre meghatározott betegcsoportokban a 2. ábra mutatja be.

2. ábra: Hormonreceptor-pozitív betegek, akiknél kevesebb mint egy év telt el a trastuzumab-terápia befejezése óta, invazív betegségtől mentes túlélés betegcsoportonként



Megjegyzés: Azon betegek (n = 30), akiknél a nyirokcsomóállapota ismeretlen volt, nem szerepelnek, mivel náluk a HR nem volt értékelhető.

Hormonreceptor-negatív betegeknél a trastuzumab-terápia óta eltelt időtől függetlenül 95%-os CI mellett 0,94 (0,61, 1,46) volt az iDFS relatív kockázata 2 év elteltével. Ebben a csoportban a hatékonyság nem bizonyított.

A betegek körülbelül 75%-a újra beleegyezését adta a 24 hónapnál hosszabb ideig tartó utólagos követéshez. A hiányzó adatokat tartalmazó megfigyeléseket a legutolsó vizsgálat időpontjában törölték. Bár a Nerlynx-kezelés placebóval szembeni előnye öt év múltán is fennmaradt, a hatás nagyságát nem lehet megbízhatóan megbecsülni.

Az ITT populáció teljes túlélésének medián utólagos követési időtartama 8,06 év volt: 8,03 év a neratinibbel kezelt csoportban és 8,10 év a placebóval kezelt csoportban. Összesen 1542 (54,3%) beteget követtek nyomon a 8 éves vagy hosszabb túlélésük alatt: 746-at (52,5%) a neratinibbel kezelt csoportban és 796-at (56,1%) a placebóval kezelt csoportban. Összesen 264 beteg (9,3%) halt meg: 127 (8,9%) a neratinibbel kezelt csoportban és 137 (9,6%) a placebóval kezelt csoportban. Nem mutatkozott jelentős statisztikai eltérés a Nerlynx-szel kezelt csoport és a placebóval kezelt csoport teljes túlélésében [HR 0,96 (95%-os CI: 0,75, 1,22)] az ITT populáció 8,06 éves medián utólagos követése során.

A hormonreceptor-pozitív betegeknél, akiknél kevesebb mint egy év telt el a trastuzumab-terápia befejezése óta, a medián utólagos követési időtartam 8,0 év volt a neratinibbel kezelt csoportban és 8,1 év a placebóval kezelt csoportban. Összesen 1339 (47,1%) beteget követtek nyomon a 8 éves vagy hosszabb túlélésük alatt: 671-et (23,6%) a neratinibbel kezelt csoportban és 668-at (23,5%) a placebóval kezelt csoportban. Ebben az alpopulációban 55 beteg (8,2%) halt meg a neratinibbel kezelt csoportban és 68 (10,2%) a placebóval kezelt csoportban [HR 0,83 (95%-os CI, 0,58, 1,18)].

Gyermekek és serdülők

Az Európai Gyógyszerügynökség a gyermekek és serdülők esetén minden korosztálynál eltekint a vizsgálati eredmények benyújtási kötelezettségétől az emlőrák kezelése esetében.

5.2 Farmakokinetikai tulajdonságok

A 200 mg neratinib egyszeri orális dózisának alkalmazása utáni tömeg egyensúlyt hat egészséges vizsgálati személynél vizsgálták.

Felszívódás

240 mg neratinib szájon át történő beadását követően a neratinib felszívódása lassú, és plazma csúcskoncentrációja körülbelül 7 órával az alkalmazás után következett be. A 240 mg neratinib egyszeri, étellel bevett dózisa a C_{max} , illetve az AUC értéket körülbelül 17%, illetve 13%-kal növelte az éhgyomorra történő alkalmazáshoz képest. A 240 mg neratinib egyszeri, magas zsírtartalmú étellel bevett orális dózisa körülbelül 100%-kal növelte mind a C_{max} , mind az AUC értéket. Egy tömeg egyensúly-vizsgálat során az érintetlen neratinib és a metabolitok teljes helyreállása (vizelet és széklet kiválasztása útján) azt mutatja, hogy a neratinib miatt felszívódó frakció legalább 10%, és valószínűleg több, mint 20%. Ezenkívül a modellalapú előrejelzések arra utaltak, hogy a bélből (fa) a teljes abszorbeált frakció 26%.

A neratinib *in vitro* oldhatósága pH-függő. A gyomor-bél rendszeri pH-t növelő kezelések ronthatják a neratinib felszívódását, így csökkentve a szisztémás expozíciót.

Eloszlás

A neratinib humán plazmaproteinekhez való kötődése, beleértve a humán szérumalbuminhoz (HSA) való kovalens kötést is, több mint 98%-os volt, a tesztelt neratinib-koncentrációtól függetlenül. A neratinib elsősorban a HSA-hoz és a humán alfa-1 glikoproteinsavhoz (AAG) kötődött. Az M6 fő metabolit (M6) humán plazmaproteinekhez való kötődése meghaladta a 99%-ot, függetlenül a tesztelt M6-koncentrációktól.

In vitro vizsgálatok kimutatták, hogy a neratinib a P-glikoprotein (P-gp) (lásd 4.2, 4.3, 4.4 és 4.5 pont) és a BCRP szubsztrátja. *In vitro* vizsgálatok kimutatták, hogy a neratinib és az M6 fő metabolitja releváns klinikai koncentrációban nem szubsztrátjai az OATP1B1*1a és az OATP1B3 máj-uptake-transzportereknek.

Biotranszformáció

A neratinib metabolizációja elsősorban a máj mikroszómáiban történik a CYP3A4 révén, kisebb mértékben pedig a flavintartalmú monooxygenáz (FMO) révén.

Az emberi plazmában végzett előzetes metabolitprofil-meghatározás azt mutatja, hogy a szájon át történő beadás után a neratinib a CYP3A4 révén oxidatív metabolizmuson megy keresztül. A keringő metabolitok közé tartozik a neratinib-piridin-N-oxid (M3), az N-demetil-neratinib (M6), a neratinib-dimetil-amin-N-oxid (M7) és nyomokban a hidroxil-neratinib-N-oxid és a neratinib-bisz-N-oxid (M11). A plazmában a legszembetűnőbb összetevő a neratinib, és a keringő metabolitok (M2, M3, M6, M7 és M11) közül egyik sincs a neratinib plusz metabolit teljes expozíciójának 8%-a felett a neratinib szájon át történő beadását követően. A neratinib M3, M6, M7 és M11 metabolitjairól kimutatták, hogy az *in vitro* enzim- (kötődési vizsgálatok), illetve a sejtalapú vizsgálatok esetén is a neratinibhez hasonló a hatékonyságuk az ERBB1, ERBB2 (HER2) és ERBB4 expresszáló sejtekkel szemben.

Az egyensúlyi állapotú expozíció alapján a neratinib biztosítja a farmakológiai aktivitás többségét (73%), ebből 20%-ot tesz ki az M6-expozíció, 6%-ot az M3, és elhanyagolható mértékű (<1%) az M7 és M11 AUC hozzájárulása.

Elimináció

A neratinib egyszeri dózisai után a neratinib átlagos látszólagos plazma felezési ideje 17 óra volt a betegeknek.

A neratinib kiválasztása elsődlegesen a széklettel történik

Izotóppal jelölt 240 mg neratinib belsőleges oldat egyszeri alkalmazását követően az alkalmazott dózis 95,5%-a a székletből, míg 0,96%-a a vizeletből volt visszanyerhető.

A kiválasztás gyors és teljes volt, a dózis legnagyobb részét visszanyerték a székletben 48 órán belül, és a teljes radioaktivitás 96,5%-át visszanyerték a kiválasztott anyagokban 8 nap elteltével.

A legnagyobb mennyiségben kiválasztott anyag a változatlan neratinib volt, a visszanyert teljes adag 62,1%-át tette ki. A székletben a legnagyobb mennyiségben kiválasztott metabolit az M6 volt (az alkalmazott adag 19,7%-a), amelyet az M2, az M3 és az M7 követett, mind az alkalmazott adag 10%-a alatt.

Gyógyszerkölcsonhatások

A CYP3A4-/P-gp-induktor hatása a neratinibre

A 240 mg neratinib és az ismételt dózisé 600 mg rifampicin (amely egy erős CYP3A4-/P-gp-induktor) egyidejű adagolását követően a neratinib-expozíció szignifikánsan, 76%-kal, illetve 87%-kal csökkent a C_{max} és az AUC esetén a kizárólag neratinib alkalmazásához képest (lásd 4.3 és 4.5 pont).

A CYP3A4-/P-gp-inhibitor hatása a neratinibre

A 240 mg neratinib egyszeri orális dózisának együttes alkalmazása ketokonazol jelenlétében (napi egyszeri 400 mg 5 napig) – amely egy erős CYP3A4-/P-gp-inhibitor – 3,2-szeres, illetve 4,8-szoros mértékben növelte a neratinib szisztémás expozícióját C_{max} és AUC esetén a kizárólag neratinib alkalmazásához képest.

A modellalapú előrejelzések alapján a 240 mg neratinib egyszeri orális dózisának együttes alkalmazása flukonazol jelenlétében (napi egyszeri 200 mg 8 napig) – amely egy közepes CYP3A4-inhibitor – 1,3-szoros, illetve 1,7-szeres mértékben növelte a neratinib szisztémás expozícióját C_{max} és AUC esetén a kizárólag neratinib alkalmazásához képest.

A modellalapú előrejelzések alapján a 240 mg neratinib egyszeri orális dózisának együttes alkalmazása verapamil jelenlétében (napi egyszeri 120 mg 8 napig) – amely egy közepes CYP3A4-/erős P-gp-inhibitor –3,0-szoros, illetve 4,0-szoros mértékben növelte a neratinib szisztémás expozícióját C_{max} és AUC esetén a kizárólag neratinib alkalmazásához képest (lásd 4.2, 4.4 és 4.5 pont).

Gyomor-pH-módosítók hatása a neratinibre

A lanzoprazol vagy ranitidin (1×300 mg) és 240 mg egyszeri dózis neratinib együttes alkalmazása egészséges önkénteseknél körülbelül 70%-kal, illetve 50%-kal alacsonyabb neratinib-expozíciót eredményezett. A ranitidin kölcsönhatásának mértéke a neratinib-AUC-re körülbelül 25%-kal csökkent a ranitidin szakaszos alkalmazásával (2×150 mg) a neratinib beadása után 2 órával (lásd 4.2 pont, 4.4 pont és 4.5 pont).

Egyéb kezelések hatása a neratinibre

Neratinib esetében nem voltak észlelhetők klinikailag releváns gyógyszer–gyógyszer kölcsönhatások kapecitabin, paklitaxel, trasztuzumab, vinorelbin vagy hasmenés elleni szerek (loperamid) egyidejű alkalmazása esetén (lásd 4.5 pont).

A neratinib hatása a CYP-szubsztrátokra

A neratinib és az M6 metabolit nem volt hatékony közvetlen inhibitor a CYP1A2, 2A6, 2B6, 2C8, 2C9, 2D6 vagy 3A4 esetén, és nem várható időfüggő inhibitor hatás.

A neratinib nem indukálta a CYP1A2-t, a 2B6-ot, a 2C9-et vagy a 3A4-et.

A neratinib hatása a transzporterekre

A jelentett >10 μM -es IC_{50} értékkel *in vitro* nem volt klinikailag releváns gátló hatás a humán BSEP efflux-transzporter aktivitására. Úgy tűnik, hogy a neratinib 10 μM -os koncentrációban gátolta a BCRP efflux-transzportert, amely klinikailag releváns lehet a bélrendszer szintjén (lásd 4.5 pont). Az *in vitro* vizsgálatokban a neratinib a P-glikoprotein (P-gp) efflux-transzporterek inhibitora volt, amit egy klinikai vizsgálat is megerősített. A neratinib 240 mg többszöri orális dózisa növelte a digoxin-expozíciót (a C_{max} értéket 54%-kal, az AUC értéket pedig 32%-kal) anélkül, hogy befolyásolta volna a vese-clearance szintjét (lásd 4.4 és 4.5 pont).

A neratinib nem fejtett ki gátló hatást az OATP1B1*1a, OATP1B3, OAT1, OAT3 és OCT2 uptake-transzporterekre a jelentett >10 μM -es IC_{50} értékekkel. A neratinib gátló hatást fejtett ki az OCT1 uptake-transzporterre 2,9 μM -es IC_{50} értékkel.

Különleges betegcsoportok

Vesekárosodás

Vesekárosodásban szenvedő vagy dialízisre szoruló betegekkel nem végeztek farmakokinetikai vizsgálatokat. A csoport farmakokinetikai modellezése feltárta, hogy a kreatinin-clearance nem magyarázza meg a betegek közötti variabilitást, ezért nem ajánlott dózismódosítást végezni a közepesen súlyos vesekárosodással rendelkező betegeknek (lásd 4.2 és 4.4 pont).

Májkárosodás

A neratinib a májban nagymértékben metabolizálódik. A rákmentes, már fennálló súlyos májkárosodásban (Child–Pugh C stádium) szenvedő vizsgálati alanyoknál a neratinib clearance 36%-kal csökkent, és a neratinib-expozíció körülbelül 3-szorosával nőtt az egészséges önkéntesekhez képest (lásd 4.2 és 4.3 pont).

5.3 A preklinikai biztonságossági vizsgálatok eredményei

Azok a mellékhatások, amelyeket bár a klinikai vizsgálatokban nem észleltek, de az állatkísérletekben a humán klinikai expozíciósszintekhez hasonló expozíciósszinteknél jelentkeztek, és amelyek klinikai jelentőséggel bírnak, a következők voltak:

Karcinogenezis, mutagenézis

A Nerlynx a standard genotoxicitási vizsgálsorozatokban nem volt sem klasztogén, sem mutagén.

Az M3, M6, M7 és M11 metabolitok az *in vitro* standard genotoxicitási vizsgálsorozatok standardban negatívak.

A Tg.rasH2 transzgénikus egerekkel végzett 6 hónapos, és a patkányokkal nyert 2 éves karcinogenitási vizsgálati adatok nem mutattak karcinogén potenciálra utaló jeleket.

Reprodukciós toxicitás

Nyulaknál nem volt a párzásra vagy az állatok vemhessé válására gyakorolt hatása, de embrionális-magzati halálozást és magzati morfológiai rendellenességeket (pl. kúpos fej, az agykamrák dilatációja, valamint deformált anterior kutacsok, illetve megnagyobbodott anterior és/vagy posterior kutacsok) figyeltek meg klinikailag relevánsnak tekinthető dózisok mellett.

Becsült környezeti kockázat

A környezeti kockázatbecslő vizsgálatok kimutatták, hogy a neratinibbel kapcsolatban nyilvánvalóan fennáll a perzisztens, bioakkumulatív és a környezetre toxikus hatás lehetősége (lásd 6.6 pont).

6. GYÓGYSZERÉSZETI JELLEMZŐK

6.1 Segédanyagok felsorolása

Tabletta magja

mannit (E421)
mikrokristályos cellulóz
krospovidon
povidon
vízmentes kolloid szilícium-dioxid
magnézium-sztearát

Tabletta bevonata

poli(vinil-alkohol)
titán-dioxid (E171)
makrogol
talkum
vörös vas-oxid (E172)

6.2 Inkompatibilitások

Nem értelmezhető.

6.3 Felhasználhatósági időtartam

3 év.

6.4 Különleges tárolási előírások

A nedvességtől való védelem érdekében a tartályt tartsa jól lezárva.

Ez a gyógyszer különleges tárolási hőmérsékletet nem igényel.

6.5 Csomagolás típusa és kiszerelése

Fehér, kerek, 60 ml-es nagy sűrűségű polietilén (HDPE) tartály gyermekbiztos, polipropilén zárással és belső indukciós fólia tömítéssel.

Minden tartályban 1 g szilikagélt tartalmazó HDPE nedvességmegkötő tasak van a tablettákhoz mellékelve.

Tartályonként 180 tablettát tartalmaz.

6.6 A megsemmisítésre vonatkozó különleges óvintézkedések

Ez a gyógyszer kockázatot jelenthet a környezet számára (lásd 5.3 pont).
Bármilyen fel nem használt gyógyszer, illetve hulladékanyag megsemmisítését a gyógyszerekre vonatkozó előírások szerint kell végrehajtani.

7. A FORGALOMBAHOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJA

PIERRE FABRE MEDICAMENT
Les Cauquillous
81500 Lavour
Franciaország

8. A FORGALOMBAHOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)

EU/1/18/1311/001

9. A FORGALOMBAHOZATALI ENGEDÉLY ELSŐ KIADÁSÁNAK/MEGÚJÍTÁSÁNAK DÁTUMA

A forgalomba hozatali engedély első kiadásának dátuma: 2018. augusztus 31.
A forgalomba hozatali engedély legutóbbi megújításának dátuma: 2023. május 26.

10. A SZÖVEG ELLENŐRZÉSÉNEK DÁTUMA

A gyógyszerről részletes információ az Európai Gyógyszerügynökség internetes honlapján (<https://www.ema.europa.eu>) található.

II. MELLÉKLET

- A. A GYÁRTÁSI TÉTELEK VÉGFELSZABADÍTÁSÁÉRT FELELŐS
GYÁRTÓ**
- B. A KIADÁSRA ÉS A FELHASZNÁLÁSRA VONATKOZÓ FELTÉTELEK
VAGY KORLÁTOZÁSOK**
- C. A FORGALOMBAHOZATALI ENGEDÉLYBEN FOGLALT EGYÉB
FELTÉTELEK ÉS KÖVETELMÉNYEK**
- D. A GYÓGYSZER BIZTONSÁGOS ÉS HATÉKONY ALKALMAZÁSÁRA
VONATKOZÓ FELTÉTELEK VAGY KORLÁTOZÁSOK**

A. A GYÁRTÁSI TÉTELEK VÉGFELSZABADÍTÁSÁÉRT FELELŐS GYÁRTÓ

A gyártási tételek végfelszabadításáért felelős gyártó(k) neve és címe

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

B. A KIADÁSRA ÉS A FELHASZNÁLÁSRA VONATKOZÓ FELTÉTELEK VAGY KORLÁTOZÁSOK

Korlátozott érvényű orvosi rendelvényhez kötött gyógyszer (lásd I. melléklet: Alkalmazási előírás, 4.2 pont).

C. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLYBEN FOGLALT EGYÉB FELTÉTELEK ÉS KÖVETELMÉNYEK

- **Időszakos gyógyszerbiztonsági jelentések**

Erre a készítményre az időszakos gyógyszerbiztonsági jelentéseket a 2001/83/EK irányelv 107c. cikkének (7) bekezdésében megállapított és az európai internetes gyógyszerportálon nyilvánosságra hozott uniós referencia időpontok listája (EURD lista), illetve annak bármely későbbi frissített változata szerinti követelményeknek megfelelően kell benyújtani.

D. A GYÓGYSZER BIZTONSÁGOS ÉS HATÉKONY ALKALMAZÁSÁRA VONATKOZÓ FELTÉTELEK VAGY KORLÁTOZÁSOK

- **Kockázatkezelési terv**

A forgalomba hozatali engedély jogosultja kötelezi magát, hogy a forgalomba hozatali engedély 1.8.2 moduljában leírt, jóváhagyott kockázatkezelési tervben, illetve annak jóváhagyott frissített verzióiban részletezett, kötelező farmakovigilanciái tevékenységeket és beavatkozásokat elvégzi.

A frissített kockázatkezelési terv benyújtandó a következő esetekben:

- ha az Európai Gyógyszerügynökség ezt indítványozza;
 - ha a kockázatkezelési rendszerben változás történik, főként azt követően, hogy olyan új információ érkezik, amely az előny/kockázat profil jelentős változásához vezethet, illetve (a biztonságos gyógyszeralkalmazásra vagy kockázatminimalizálásra irányuló) újabb, meghatározó eredmények születnek.
- **Kockázatminimalizálásra irányuló további intézkedések**

Mielőtt a Nerlynx-et az egyes tagállamokban forgalomba hozzák, a forgalombahozatali engedély jogosultjának meg kell állapodnia a nemzeti illetékes hatósággal az oktató program tartalmáról és formátumáról, beleértve a kommunikáció eszközeit, a terjesztés módját és a program minden egyéb vonatkozását.

A forgalombahozatali engedély jogosultjának gondoskodnia kell arról, hogy minden olyan tagállamban, ahol a Nerlynx forgalomba kerül, minden olyan egészségügyi szakember, aki várhatóan felírja/alkalmazza a Nerlynx-et, valamint minden olyan beteg/gondozó, aki várhatóan használja a Nerlynx-et, hozzáférjen a következő oktatási csomaghoz:

- Orvosoknak szóló oktatóanyag
- Betegeknek szóló tájékoztató csomag

Az orvosoknak szóló oktatóanyagnak a következőket kell tartalmaznia:

- o Alkalmazási előírás
- o Egészségügyi szakembereknek szóló útmutató
- o Betegeknek szóló oktatóanyag
 - **Az egészségügyi szakembereknek szóló útmutatónak a következő kulcselemeket kell tartalmaznia:**
 - o A készítmény neve, hatóanyaga és a termék jóváhagyott javallata
- o A biztonsági problémával – „gyomor- és bélrendszeri toxicitás (hasmenés)” – kapcsolatos releváns információk (pl. annak komolysága, súlyossága, gyakorisága, megjelenésének időpontja, időtartama, adott esetben a mellékhatás reverzibilitása)
- o A biztonsági probléma szempontjából jobban veszélyeztetett csoport adatai
- o A betegeknek szóló tanácsadason átadandó kulcsfontosságú üzenet arról, hogy a gyomor- és bélrendszeri toxicitás hogyan előzhető meg és minimalizálható a megfelelő felügyelettel és kezeléssel:
 - o profilaktikus kezelés hasmenés elleni gyógyszerrel
 - o étrendi változtatások
 - o dózismódosítás (a dózisok módosítására vonatkozó útmutatással)/a kezelés megszakítása
- o Az oktatóanyag betegeknek/gondozóknak való átadásának fontossága a tanácsadás végén
- o Megjegyzések a nemkívánt mellékhatások bejelentésének fontosságáról
 - **A betegeknek szóló oktatóanyag:**

A betegeknek szóló tájékoztató csomagnak a következőket kell tartalmaznia:

- o Betegtájékoztató
- o A betegnek/gondozónak szóló kezelési útmutató
- o „Kezelési naplóm”

A betegnek/gondozónak szóló kezelési útmutató a következő kulcsfontosságú üzeneteket tartalmazza (közérthetően)

- A készítmény neve, hatóanyaga és a termék jóváhagyott javallata
- A gyomor- és bélrendszeri toxicitásra (hasmenés) vonatkozó releváns információ (pl. a panaszok és tünetek részletezése (komolyság, súlyosság, gyakoriság, a megjelenésig eltelt idő, időtartam, kockázatok és következmények))
- Kulcsfontosságú üzenetek arról, hogy a gyomor- és bélrendszeri toxicitás hogyan előzhető meg és minimalizálható a megfelelő monitorozással (hivatkozva a kezelési naplóra) és kezeléssel:
 - o profilaktikus kezelés hasmenés elleni gyógyszerrel
 - o étrendi változtatások
 - o mikor kell riasztani az egészségügyi szakembert, és ennek fontossága a kezelés további módosítására nézve
- Megjegyzés a betegtájékoztató elolvasásának fontosságáról
- Megjegyzések a nemkívánt mellékhatások jelentésének fontosságáról

III. MELLÉKLET
CÍMKESZÖVEG ÉS BETEGTÁJÉKOZTATÓ

A. CÍMKESZÖVEG

A KÜLSŐ CSOMAGOLÁSON ÉS A KÖZVETLEN CSOMAGOLÁSON FELTÜNTETENDŐ ADATOK**DOBOZ ÉS TARTÁLY****1. A GYÓGYSZER NEVE**

Nerlynx 40 mg filmtabletta
neratinib

2. HATÓANYAG(OK) MEGNEVEZÉSE

40 mg neratinibet tartalmaz neratinib-maleát formájában filmtablettaként.

3. SEGÉDANYAGOK FELSOROLÁSA**4. GYÓGYSZERFORMA ÉS TARTALOM**

180 tabletta

5. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK ÉS AZ ALKALMAZÁS MÓDJA(I)

Alkalmazás előtt olvassa el a mellékelt betegtájékoztatót!
Szájon át történő alkalmazásra.

6. KÜLÖN FIGYELMEZTETÉS, MELY SZERINT A GYÓGYSZERT GYERMEKEKTŐL ELZÁRVA KELL TARTANI

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

7. TOVÁBBI FIGYELMEZTETÉS(EK), AMENNYIBEN SZÜKSÉGES

Ne nyelje le a nedvszívó kapszulát.

8. LEJÁRATI IDŐ

EXP

9. KÜLÖNLEGES TÁROLÁSI ELŐÍRÁSOK

A nedvességtől való védelem érdekében a tartályt tartsa jól lezárva.

10. KÜLÖNLEGES ÓVINTÉZKEDÉSEK A FEL NEM HASZNÁLT GYÓGYSZEREK VAGY AZ ILYEN TERMÉKEKBŐL KELETKEZETT HULLADÉKANYAGOK ÁRTALMATLANNÁ TÉTELÉRE, HA ILYENEKRE SZÜKSÉG VAN

Bármilyen fel nem használt gyógyszer, illetve hulladékanyag megsemmisítését a gyógyszerekre vonatkozó előírások szerint kell végrehajtani.

11. A FORGALOMBAHOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE ÉS CÍME

PIERRE FABRE MEDICAMENT
Les Cauquillous
81500 Lavaur
Franciaország

12. A FORGALOMBAHOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA

EU/1/18/1311/001

13. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Lot

14. A GYÓGYSZER ÁLTALÁNOS BESOROLÁSA RENDELHETŐSÉG SZEMPONTJÁBÓL

15. AZ ALKALMAZÁSRA VONATKOZÓ UTASÍTÁSOK

16. BRAILLE ÍRÁSSAL FELTÜNTETETT INFORMÁCIÓK

Doboz:
nerlynx 40 mg

17. EGYEDI AZONOSÍTÓ – 2D VONALKÓD

Doboz:
Egyedi azonosítójú 2D vonalkóddal ellátva.

18. EGYEDI AZONOSÍTÓ OLVASHATÓ FORMÁTUMA

Doboz:
PC
SN
NN

B. BETEGTÁJÉKOZTATÓ

Betegtájékoztató: Információk a beteg számára

Nerlynx 40 mg filmtabletta neratinib

Mielőtt elkezdi szedni ezt a gyógyszert, olvassa el figyelmesen az alábbi betegtájékoztatót, mert az Ön számára fontos információkat tartalmaz.

- Tartsa meg a betegtájékoztatót, mert a benne szereplő információkra a későbbiekben is szüksége lehet.
- További kérdéseivel forduljon kezelőorvosához vagy gyógyszerészéhez.
- Ezt a gyógyszert az orvos kizárólag Önnek írta fel. Ne adja át a készítményt másnak, mert számára ártalmas lehet még abban az esetben is, ha a betegsége tünetei az Önéhez hasonlóak.
- Ha Önnél bármilyen mellékhatás jelentkezik, tájékoztassa kezelőorvosát vagy gyógyszerészét. Ez a betegtájékoztatóban fel nem sorolt bármely lehetséges mellékhatásra is vonatkozik. Lásd 4. pont.

A betegtájékoztató tartalma:

1. Milyen típusú gyógyszer a Nerlynx és milyen betegségek esetén alkalmazható?
2. Tudnivalók a Nerlynx szedése előtt
3. Hogyan kell szedni a Nerlynx-et?
4. Lehetséges mellékhatások
5. Hogyan kell a Nerlynx-et tárolni?
6. A csomagolás tartalma és egyéb információk

1. Milyen típusú gyógyszer a Nerlynx és milyen betegségek esetén alkalmazható?

Milyen típusú gyógyszer a Nerlynx?

A Nerlynx hatóanyaga a „neratinib”. A daganatsejtek gátlására és az emlődaganat kezelésére alkalmazott, „tirozin-kináz-gátlók” nevű gyógyszerek csoportjába tartozik.

Milyen betegségek esetén alkalmazható a Nerlynx?

A Nerlynx-et olyan betegeknek alkalmazzák, akiknél olyan korai stádiumú emlődaganat áll fenn:

- amely hormonreceptor-pozitív (HR-pozitív), és amelynél a humán epidermális növekedési faktor receptor 2 (rövidítve HER2) túlzott mértékben van jelen / a HER2 génje megsokszorozódott (HER2-pozitív), valamint,
- amely miatt a beteg korábban trastuzumab alapú kezelésben részesült, és ezt a kezelést kevesebb mint egy éve fejezték be.

A HER2 a szervezetben lévő sejtek felületén található receptorfehérje. Az emlő egészséges sejtjeinek növekedési szabályozását segíti. A HER2 túlzott mértékű jelenlétét / a HER2 gén megsokszorozódását mutató emlődaganat esetén a daganatsejtek felületén megnövekedett mennyiségű HER2 található. Ez a daganatsejtek gyorsabb osztódását és növekedését okozza.

A hormonreceptorok szintén fehérjék, amelyeket bizonyos szövetek sejtjei állítanak elő. Az ösztrogének és a progeszteron ezekhez a fehérjékhez kötődve szabályozzák a sejtműködést. A HR-pozitív emlődaganat esetén az ösztrogének és/vagy a progeszteron fokozhatják a daganatsejtek osztódását és növekedését.

A Nerlynx alkalmazása előtt az Ön daganatos betegségét ki kellett vizsgálni, hogy kimutassák, HR-pozitív-e és jelen van-e túlzott mértékben a HER2 / megsokszorozódott-e a HER-2 gén. Továbbá korábban trastuzumab alapú kezelést kellett kapnia.

Hogyan fejti ki hatását a Nerlynx?

A Nerlynx a daganatsejteken található HER2-t blokkolja. Ez segít megakadályozni a sejtek osztódását és növekedését.

2. Tudnivalók a Nerlynx szedése előtt

Ne szedje a Nerlynx-et:

- ha allergiás a neratinibre vagy a gyógyszer (6. pontban felsorolt) egyéb összetevőjére,
- ha súlyos (Child–Pugh C stádiumú) májbetegsége van,
- ha olyan gyógyszert szed, amely erősen növeli a májenzimek (CYP3A4) és/vagy a gyógyszerátvivő fehérjemolekulák (P-gp) mennyiségét, például:
 - rifampicin (gyógyszer tuberkulózis [tbc] kezelésére),
 - karbamazepin vagy fenitoin (görcsrohamok kezelésére szolgáló gyógyszerek),
 - közönséges orbáncfű (gyógynövénykészítmény depresszió kezelésére).

Figyelmeztetések és óvintézkedések

A Nerlynx szedése előtt beszéljen kezelőorvosával vagy gyógyszerészével.

Hasmenés elleni gyógyszert kell szednie, amikor elkezd szedni a Nerlynx-et

A Nerlynx a kezelés kezdetén hasmenést okozhat. Ez több alkalommal is jelentkezhet. A kezelőorvosa által javasolt hasmenés elleni gyógyszert kell szednie, hogy a hasmenés ne váljon súlyossá, és hogy megakadályozza a Nerlynx-kezelés alatt esetlegesen fellépő kiszáradást. A hasmenés kezelése szükségessé teheti az étrend megváltoztatását (beleértve a bevitt folyadékmennyiség megszabását), valamint a Nerlynx megfelelő dózismódosítását.

A májproblémák vizsgálata és ellenőrzése

A Nerlynx megváltoztathatja a májfunkciót – ezt vérvizsgálatok mutatják ki. A kezelőorvos vérvizsgálatokat fog végeztetni a Nerlynx-kezelés előtt és alatt. Kezelőorvosa leállítja a Nerlynx-kezelést, ha májfunkció vizsgálatai súlyos eltéréseket jeleznek.

Kezelőorvosának szorosan figyelnie kell az Ön állapotát, ha a következők valamelyike fennáll:

- csökkent veseműködés,
- krónikus gyomor-bél rendszeri betegség,
- szívrendellenesség vagy a kórelőzményeiben szereplő szívbetegség,
- a bőr és a bőr alatti szövetek betegségei.

Idősek:

Ha Ön betöltötte 65. életévét, kezelőorvosának szorosan figyelnie kell az Ön állapotát.

Gyermekek és serdülők

18 évesnél fiatalabb gyermekeknél és serdülőknél nem alkalmazható. A Nerlynx biztonságosságát és hatásosságát ebben a korcsoportban nem vizsgálták.

Egyéb gyógyszerek és a Nerlynx

Feltétlenül tájékoztassa kezelőorvosát vagy gyógyszerészét a jelenleg vagy nemrégiben szedett, valamint szedni tervezett egyéb gyógyszereiről. Az egyidejű gyógyszeresedés módosíthatja a Nerlynx és/vagy más gyógyszerek hatásosságát és biztonságosságát. Ennek oka, hogy a Nerlynx hatással lehet néhány egyéb gyógyszer működésére. Más gyógyszerek is befolyásolhatják a Nerlynx hatását. Egyes esetekben kezelőorvosa adagmódosítást vagy szoros megfigyelést végezhet.

Tájékoztassa kezelőorvosát vagy gyógyszerészét, ha a következő gyógyszerek valamelyikét szedi:

- rifampicin – tuberkulózis kezelésére alkalmazzák,
- karbamazepin, fenobarbitál, fenitoin vagy primidon – görcsrohamok kezelésére alkalmazzák,
- közönséges orbáncfű – gyógynövénykészítmény depresszió kezelésére,
- ketokonazol, vorikonazol, itraconazol vagy flukonazol – gombás fertőzések kezelésére alkalmazzák,
- eritromicin, klaritromicin, troleandomicin vagy ciprofloxacín – bakteriális fertőzések kezelésére alkalmazzák,
- proteázgátlók (például ritonavir, lopinavir, szakvinavir, nelfinavir, atazanavir, indinavir, efavirenz, etravirin) vagy HIV-fertőzés esetén a retrovírus elleni terápiával kombinálva

- alkalmazott gyógyszerek (kobicisztát) – vírusellenes gyógyszerek,
- nefazodon – depresszió kezelésére alkalmazzák,
- diltiazem vagy verapamil – magasvérnyomás-betegség és mellkasi fájdalom kezelésére alkalmazzák,
- boszentán – a tüdőverőér magas vérnyomásának kezelésére alkalmazzák,
- dabigatran vagy digoxin – szívproblémák kezelésére alkalmazzák,
- sztatin (például rozuvasztatin) – magas koleszterinszint kezelésére alkalmazzák,
- dexametazon – gyulladáscsökkentő gyógyszer (kortikoszteroid),
- kolchicin – köszvény kezelésére alkalmazott gyulladáscsökkentő gyógyszer,
- irinotekán – vastagbél-daganat kezelésére alkalmazzák,
- szulfaszalazin – bélgyulladás-csökkentő gyógyszer,
- ciklosporin, everolimusz, sziirolimusz és takrolimusz – az immunrendszer működését csökkentő gyógyszerek,
- fluvoxamin – depressziós állapotok és kényszerbetegség kezelésére alkalmazzák,
- gyomorproblémák kezelésére szolgáló gyógyszerek:
 - nem ajánlottak a „protonpumpa-gátlóknak” vagy PPI-knek nevezett gyógyszerek (például lanzoprazol, omeprazol),
 - „H₂-receptor-antagonistáknak” nevezett gyógyszerek (például ranitidin). A Nerlynx-et a H₂-receptor-antagonista dózisát követően 10 órával, illetve a H₂-receptor-antagonista következő dózisa előtt legalább 2 órával kell bevenni,
 - savlekötő gyógyszerek. E gyógyszerek és a Nerlynx adagolása között legalább 3 órának el kell telnie.

Ha a fentiek bármelyike vonatkozik Önre (vagy nem biztos benne), a Nerlynx alkalmazása előtt forduljon kezelőorvosához vagy gyógyszerészehez.

Az étel és ital hatása a Nerlynx-re

A Nerlynx szedése során ne fogyasszon grépfrútot vagy gránátalmát – beleértve a gyümölcs- (grépfrút, gránátalma) evést, grépfrútlé és gránátalmalé ivását, illetve az ezeket esetlegesen tartalmazó táplálékkiegészítők szedését. Ennek oka, hogy ezek a gyümölcsök kölcsönhatásba léphetnek a Nerlynx-szel, és befolyásolhatják a gyógyszer hatását.

Terhesség

Várandósság esetén a kezelőorvos a gyógyszer felírása előtt megvizsgálja, hogy az milyen lehetséges előnnyel jár az Ön számára, és milyen kockázatot jelent a magzatra nézve. Ha a gyógyszer szedése alatt esik teherbe, akkor a kezelőorvos megvizsgálja a gyógyszerrel történő kezelés folytatásának lehetséges előnyét Önre, és kockázatát a magzatra nézve.

Fogamzásgátlás

A fogamzóképes nőknek mechanikus védekezési módszert is magában foglaló, hatékony fogamzásgátlást kell alkalmazniuk:

- a Nerlynx szedése alatt és
- egy hónapig azt követően.

A férfiaknak hatékony mechanikus fogamzásgátlási módszert, például óvszert kell alkalmazniuk:

- a Nerlynx szedése alatt és
- három hónapig azt követően.

Szoptatás

Ha szoptat vagy azt tervezi, hogy szoptatni fog, a Nerlynx szedése előtt forduljon kezelőorvosához, mert nem ismert, hogy a gyógyszer kis mennyisége átkerülhet-e az anyatejbe. A kezelőorvos megvitatja Önnel a Nerlynx szedésével járó előnyöket és kockázatokat ebben az időszakban.

A készítmény hatásai a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességekre

A Nerlynx kismértékben befolyásolhatja a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességeket. A Nerlynx mellékhatásai (például a hasmenés miatti kiszáradás és szédülés, a fáradtság és az ájulás) befolyásolhatják az ítélőképességet, mozgáskészséget vagy felismerési képességeket

igénylő feladatok elvégzését.

3. Hogyan kell szedni a Nerlynx-et?

A gyógyszert mindig a kezelőorvosa által elmondottaknak megfelelően szedje. Amennyiben nem biztos abban, hogyan alkalmazza a gyógyszert, kérdezze meg kezelőorvosát vagy gyógyszerészét.

Mennyi Nerlynx-et szedjen?

A Nerlynx ajánlott adagja 6 tableta, naponta egyszer (összesen 240 mg).

- A tablettákat étkezés közben vegye be. Ne törje össze, és ne oldja fel őket.
- Az összes tablettát vízzel vegye be, minden nap körülbelül ugyanabban az időpontban, lehetőleg reggel.

A kezelés időtartama egy év.

Ha mellékhatás jelentkezik, kezelőorvosa módosíthatja az adagot, illetve átmenetileg vagy végleg leállíthatja a kezelést.

Hasmenés elleni gyógyszert kell szednie, amikor elkezdi szedni a Nerlynx-et

A Nerlynx a kezelés kezdetén hasmenést okozhat, hacsak nem szed hasmenés elleni gyógyszert a hasmenés megelőzésére vagy csökkentésére. A hasmenés általában a Nerlynx-kezelés kezdetén jelentkezik, és súlyos, valamint visszatérő is lehet, ami kiszáradást okozhat. Kezelőorvosa elmondja Önnek, hogyan változtasson étrendjén és folyadékbevitelén.

- Kezdje meg a kezelőorvosa által felírt, hasmenés elleni gyógyszer szedését a Nerlynx első adagjával együtt.
- Kezelőorvosa tájékoztatni fogja Önt, hogyan szedje a hasmenés elleni gyógyszert.
- A Nerlynx-kezelés első két-három hónapja alatt szedje tovább a hasmenés elleni gyógyszert. Kezelőorvosa tájékoztatni fogja Önt arról, ha az első két hónap után a hasmenés elleni védelem érdekében továbbra is szednie kell a hasmenés elleni gyógyszert.
- Kezelőorvosa azt is el fogja mondani Önnek, ha a hasmenés miatt szükség van a Nerlynx adagjának módosítására.

Ha az előírtnál több Nerlynx-et vett be, azonnal forduljon a kezelőorvosához vagy menjen kórházba. Vigye magával a gyógyszer dobozát.

Az előírtnál több Nerlynx beszedésével járó egyes mellékhatások például: hasmenés, émelygés, hányás és kiszáradás.

Ha elfelejtette bevenni a Nerlynx-et

- Ha elfelejt bevenni egy adagot, a következő adag beszedésével várja meg a következő napot.
- Ne vegyen be kétszeres adagot a kihagyott adag pótlására.

Ha idő előtt abbahagyja a Nerlynx szedését

- Ne hagyja abba a Nerlynx szedését anélkül, hogy megbeszélne ezt kezelőorvosával.

Ha bármilyen további kérdése van a gyógyszer alkalmazásával kapcsolatban, kérdezze meg kezelőorvosát vagy gyógyszerészét.

4. Lehetséges mellékhatások

Mint minden gyógyszer, így ez a gyógyszer is okozhat mellékhatásokat, amelyek azonban nem mindenkinél jelentkeznek. Ennél a gyógyszernél az alábbi mellékhatások fordulhatnak elő:

Hasmenés

A Nerlynx a kezelés kezdetén hasmenést (a székletek napi számának emelkedése és/vagy a széklet állagának megváltozása) okozhat, hacsak nem szed hasmenés elleni gyógyszereket a hasmenés megelőzésére vagy csökkentésére. A hasmenés súlyos lehet, és Ön kiszáradhat. A Nerlynx-szel egyidejűleg alkalmazandó, hasmenés elleni kezelésre vonatkozó további információkat lásd a 3. pontban.

Beszéljen kezelőorvosával, ha:

- a hasmenés nem szűnik meg; kezelőorvosa tanácsot adhat a hasmenés elleni védekezésről;
- szédül vagy legyengült a hasmenéstől. Ha kezelőorvosa nem érhető el, menjen azonnal kórházba.

Májproblémák

A Nerlynx változásokat okozhat a májfunkcióban – ezeket a vérvizsgálatok mutatják ki. Előfordulhat, hogy a májproblémák okozta jelek vagy tünetek (például sárga bőr és/vagy szem, sötét színű vizelet vagy világos színű széklet) jelentkeznek, de az is, hogy nem. A kezelőorvos vérvizsgálatokat fog végezni a Nerlynx-kezelés előtt és alatt. Kezelőorvosa leállítja a Nerlynx-kezelést, ha a májfunkció vizsgálatai súlyos problémákat jeleznek.

További mellékhatások

Ha az alábbi mellékhatások közül bármelyiket észleli, tájékoztassa kezelőorvosát vagy gyógyszerészét:

Nagyon gyakori (10 beteg közül több mint 1-et érinthet):

- hasmenés,
- hasi fájdalom, émelygés (hányinger), hányás, csökkent étvágy,
- a száj nyálkahártyájának gyulladása, beleértve a szájüregi hólyagokat vagy fekélyeket is,
- bőrkkiütés,
- izomgörcsök,
- erős fáradtságérzés.

Gyakori (10 beteg közül legfeljebb 1-et érinthet):

- égető érzés vizelet közben, gyakori és sürgető vizelet ingert (a húgyúti fertőzés tünetei lehetnek),
- kiszáradás,
- ájulás,
- orrvérzés,
- enyhe gyomorfájás (puffadás, emésztési zavar),
- szájszárazság,
- változások a májfunkció vérvizsgálati eredményeiben (a glutamát-piruvát-transzamináz [GPT] és a glutamát-oxálacetát-transzamináz [GOT] nevű enzim emelkedett szintje),
- körömproblémák, beleértve a köröm töredezését vagy színének megváltozását is,
- száraz bőr, beleértve a berepedezett bőrt is,
- a vesefunkciós vizsgálat eredményeiben bekövetkezett változások,
- súlycsökkenés.

Nem gyakori (100 beteg közül legfeljebb 1-et érinthet):

- veseelégtelenség,
- változások a májfunkció vérvizsgálati eredményeiben (például emelkedett bilirubinszint a vérben).

Ha a fenti mellékhatások közül bármelyiket észleli, tájékoztassa kezelőorvosát vagy gyógyszerészét.

Mellékhatások bejelentése

Ha Önnek bármilyen mellékhatás jelentkezik, tájékoztassa kezelőorvosát vagy gyógyszerészét. Ez a beteg tájékoztatóban fel nem sorolt bármely lehetséges mellékhatásra is vonatkozik. A mellékhatásokat közvetlenül a hatóság részére is bejelentheti az [V. függelékben](#) található elérhetőségeken keresztül. A

mellékhatások bejelentésével Ön is hozzájárulhat ahhoz, hogy minél több információ álljon rendelkezésre a gyógyszer biztonságos alkalmazásával kapcsolatban.

5. Hogyan kell a Nerlynx-et tárolni?

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

A tartályon és a dobozon feltüntetett lejárati idő (EXP) után ne alkalmazza ezt a gyógyszert. A lejárati idő az adott hónap utolsó napjára vonatkozik.

Ez a gyógyszer különleges tárolási hőmérsékletet nem igényel.

A nedvességtől való védelem érdekében a tartályt tartsa jól lezárva.

Ne alkalmazza a Nerlynx-et, ha a csomagoláson bármilyen sérülésre utaló jelet észlel, vagy ha az a megbontás jeleit mutatja (például a belső zárófólia sérült).

Semmilyen gyógyszert ne dobjon a szennyvízbe vagy a háztartási hulladékba. Kérdezze meg gyógyszerészét, hogy mit tegyen a már nem használt gyógyszereivel. Ezek az intézkedések elősegítik a környezet védelmét.

6. A csomagolás tartalma és egyéb információk

Mit tartalmaz a Nerlynx?

- A gyógyszer hatóanyaga a neratinib. 40 mg neratinibnek megfelelő neratinib-maleátot tartalmaz filmtablettánként.
- Egyéb összetevők:
 - Tabletta magja: mannitol (E421), mikrokristályos cellulóz, kroszpovidon, povidon, vízmentes kolloid szilícium-dioxid, magnézium-sztearát.
 - Tabletta bevonata: poli(vinil-alkohol), titán-dioxid (E171), makrogol, talkum, vörös vasoxid (E172).

Milyen a Nerlynx külleme és mit tartalmaz a csomagolás?

A filmtabletták piros színűek, ovális alakúak és egyik oldalukon mélynyomású „W104” jelzés található, míg a másik oldaluk sima.

A Nerlynx filmtabletták fehér, kerek, nagy sűrűségű polietilén (HDPE), gyermekbiztos polipropilén dugóval lezárt és fóliázott tömítő betétrel ellátott, garanciazáras tartályba vannak csomagolva. Tartályonként 180 filmtablettát tartalmaz.

Minden tartályban 1 g szilikagélt tartalmazó HDPE nedvszívó kapszula van a tablettákhoz mellékelve. Ne nyelje le a nedvszívó kapszulát. Hagyja azt a tartályban.

A forgalombahozatali engedély jogosultja

PIERRE FABRE MEDICAMENT

Les Cauquillous

81500 Lavaur

Franciaország

Gyártó

Pierre Fabre Médicament Production – Cahors

Site de Cahors

Le Payrat

46000 Cahors

Franciaország

A betegtájékoztató legutóbbi felülvizsgálatának dátuma: ÉÉÉÉ. hónap

Egyéb információforrások

A gyógyszerrel részletes információ az Európai Gyógyszerügynökség internetes honlapján
(<https://www.ema.europa.eu/>) található.
