

VIÐAUKI I
SAMANTEKT Á EIGINLEIKUM LYFS

1. HEITI LYFS

Nerlynx 40 mg filmuhúðaðar töflur

2. INNIHALDSLÝSING

Hver filmuhúðuð tafla inniheldur neratinib maleat, sem samsvarar 40 mg neratinib.

Sjá lista yfir öll hjálparefni í kafla 6.1.

3. LYFJAFORM

Filmuhúðuð tafla.

Sporöskjulaga, rauðar filmuhúðaðar töflur með „W104“ áletrað á aðra hliðina. Stærð hverrar töflu er 10,5 mm x 4,3 mm, þykkt 3,1 mm.

4. KLÍNÍSKAR UPPLÝSINGAR

4.1 Ábendingar

Nerlynx er ætlað sem framlengd viðbótarmeðferð fullorðinna sjúklinga með hormónaviðtaka-jákvætt HER2-yfirtjáð/aukið brjóstakrabbamein á fyrri stigum og sem luku viðbótarmeðferð með trastuzumabi fyrir minna en einu ári.

4.2 Skammtar og lyfjagjöf

Læknir með reynslu af gjöf krabbameinslyfja skal hefja og fylgjast með Nerlynx meðferð.

Skammtar

Ráðlagður skammtur af Nerlynx er 240 mg (sex 40 mg töflur), til inntöku einu sinni á dag, samfleytt í eitt ár. Taka skal Nerlynx með mat, helst að morgni dags. Sjúklingar ættu að hefja meðferð innan 1 árs frá því að hafa lokið meðferð með trastuzumabi.

Skammtabreytingar vegna aukaverkana

Ráðlagðar skammtabreytingar Nerlynx byggjast á einstaklingsbundnu öryggi og þoli. Til að bregðast við sumum aukaverkunum getur þurft að gera hlé á meðferð og/eða minnka skammt eins og sýnt er í töflu 1, töflu 2, töflu 3 og töflu 4.

Stöðva skal meðferð með Nerlynx hjá sjúklingum:

- ef meðferðartengd eiturvekun hjaðnar ekki í stig 0 til 1
- ef meðferðartengd eiturvekun tefur meðferð um > 3 vikur, eða
- sem þola ekki 120 mg á dag

Aðrar klínískar aðstæður geta haft í för með sér skammtaödlögun eftir því sem fram kemur klínískt (t.d. óbærilegar eiturvekanir, viðvarandi aukaverkanir á 2. stigi o.s.frv).

Tafla 1: Nerlynx skammtaödlögun vegna aukaverkana

Magn skammts	Nerlynx skammtur
Ráðlagður upphafsskammtur	240 mg á dag

Fyrsta skammtaminnkun	200 mg á dag
Önnur skammtaminnkun	160 mg á dag
Þriðja skammtaminnkun	120 mg daglega

Tafla 2: Nerlynx skammtabreytingar og aðgerðir - almennar eiturverkanir*

Alvarleiki eiturverkunar	Aðgerð
3. stig	Hættið að taka Nerlynx þar til eiturverkun er gengin til baka að stigi ≤ 1 eða að upphafsgildi innan 3ja vikna frá því að meðferð var hætt. Hefjið þá Nerlynx meðferð á ný á næsta skammti fyrir neðan þann sem var áður notaður. Ef 3. stigs eiturverkun gengur ekki til baka innan 3ja vikna, hættið alveg meðferð með Nerlynx
4. stig	Stöðvið meðferð með Nerlynx endanlega.

* Vísað er í töflu 3 og töflu 4 hér fyrir neðan til að fá upplýsingar um aðferð til að ráða bót á niðurgangi og eiturverkunum á lifur

† Samkvæmt CTCAE v4.0

Skammtaaðlögun við niðurgangi

Aðgerðir til að ráða bót á niðurgangi þarfnast réttar notkunar lyfja við niðurgangi, breytinga á mataræði og viðeigandi skammtaaðlögun Nerlynx. Leiðbeiningar um aðlögun skammta Nerlynx ef um er að ræða niðurgang er að finna í töflu 3.

Tafla 3: Skammtaaðlögun við niðurgangi

Alvarleiki niðurgangs*	Aðgerð
- Niðurgangur á 1. stigi [hægðalosun eykst um < 4 hægðir á dag frá upphafsgildi] - Niðurgangur á 2. stigi [hægðalosun eykst um 4-6 hægðir á dag frá upphafsgildi] í < 5 daga - Niðurgangur á 3. stigi [hægðalosun eykst ≥ 7 hægðir á dag frá upphafsgildi, lausheldni; sjúkrahúsinnlögn ráðlögð; takmörkuð sjálfsumönnun í daglegu lífi] í ≤ 2 daga	- Aðlagið lyfjameðferð við niðurgangi - Breytingar á mataræði - Drekka skal um 2 lítra/dag af vökva til að forðast vessaburrð - Þegar niðurgangur hefur gengið til baka í stig ≤ 1 eða upphafsgildi skal íhuga forvörn með lyfi við niðurgangi, ef slíkt er viðeigandi samhliða hverri gjöf Nerlynx eftir það (sjá kafla 4.4).

Alvarleiki niðurgangs*	Aðgerð
- Hvaða stig sem er með flókin einkenni† - Niðurgangur á 2. stigi sem varir í 5 daga eða lengur‡ - Niðurgangur á 3. stigi sem varir frá 2 dögum og í allt að 3 vikur‡	- Stöðvið meðferð með Nerlynx - Breytingar á mataræði - Drekka skal um 2 lítra/dag af vökva til að forðast vessaþurrð - Ef niðurgangur gengur til baka í stig ≤ 1 á einni viku eða skemmri tíma skal halda áfram meðferð með sama skammti af Nerlynx. - Ef niðurgangur gengur til baka í stig ≤ 1 á lengri tíma en einni viku skal halda meðferð áfram með minnkuðum skammti af Nerlynx (sjá Tafla 1). - Þegar niðurgangur hefur gengið til baka á stig ≤ 1 eða upphafsgildi, skal íhuga fyrirbyggjandi lyfjameðferð við niðurgangi, ef við á samhliða hverri gjöf Nerlynx eftir það (sjá kafla 4.4). - Ef niðurgangur á 3. stigi varir lengur en í 3 vikur skal stöðva gjöf Nerlynx endanlega.
Niðurgangur á 4. stigi [lífshættulegar afleiðingar; bráðaaðgerðir nauðsynlegar]	Stöðvið meðferð með Nerlynx endanlega
Niðurgangur fer aftur í stig 2 eða hærra við 120 mg á dag	Stöðvið meðferð með Nerlynx endanlega

* samkvæmt CTCAE v4.0

† Flókin einkenni eru m.a. vökvatap, sótthiti, lágþrýstingur, nýrnabilun eða 3. eða 4. stigs daufkyrningafæð

‡ Þrátt fyrir að fá ákjósanlega læknismeðferð

Skammtaaðlögun vegna eiturvekana á lifur

Leiðbeiningar um aðlögun skammta af Nerlynx í tilfellum þar sem eiturvekanir á lifur koma fram eru sýndar í töflu 4 (sjá kafla 4.4).

Tafla 4: Skammtaaðlögun vegna eiturvekana á lifur

Alvarleiki eiturvekana á lifur*	Aðgerð
- Stig 3 af ALAT (>5-20 x eðlileg efri mörk) EÐA - Stig 3 af bílirúbín (>3-10 x eðlileg efri mörk)	- Stöðvið gjöf Nerlynx þar til eiturvekunin hefur gengið til baka á stig ≤ 1 - Metið aðrar ástæður - Hefjið gjöf Nerlynx á ný á næsta skammti fyrir neðan ef eiturvekunin hefur gengið til baka á stig ≤ 1 innan þriggja vikna. Ef stig 3 af alanínamínótransferasa eða bílirúbíni kemur fram á ný þrátt fyrir að skammturinn sé minnkaður um eitt þrep skal stöðva gjöf Nerlynx endanlega. - Ef 3. stigs eiturvekun á lifur varir lengur en í þrjár vikur skal stöðva gjöf Nerlynx endanlega.

Alvarleiki eiturverkana á lifur*	Aðgerð
• Stig 4 af ALAT (>20 x eðlileg efri mörk (ULN)) EÐA • Stig 4 af bílirúbíni (>10 x eðlileg efri mörk (ULN))	• Stöðvið gjöf Nerlynx endanlega • Metið aðrar ástæður

ULN= Efri mörk eðlilegra gilda (Upper Limit Normal); ALAT= alanínaminótransferasi

* Samkvæmt CTCAE v4.0

Skammtur gleymist

Ef skammtur gleymist skaltu sleppa skammtinum og taka næsta skammt á venjulegum tíma næsta dag (sjá kafla 4.9).

Greipaldin og granatepli

Ekki er mælt með samhliða gjöf neratinibs með greipaldini eða granatepli/greipaldinsafa eða granateplasafa (sjá kafla 4.4. og 4.5).

Notkun CYP3A4/Pgp-hemils

Ef ekki er hægt að komast hjá notkun hemils skal minnka skammt Nerlynx:

- í 40 mg (eina 40 mg töflu) sem tekinn er einu sinni á dag með öflugum CYP3A4/Pgp-hemli.
- í 40 mg (eina töflu) sem tekinn er einu sinni á dag með meðalöflugum CYP3A4/P-gp-hemli.

Ef skammturinn þolist vel skal auka hann í 80 mg í a.m.k. 1 viku, svo 120 mg í a.m.k. 1 viku og í 160 mg sem hámarksdagskammt. Fylgjast þarf vandlega með sjúklingum og þá sérstaklega með aukaverkunum í meltingarvegi, þar á meðal niðurgangi og eiturverkun á lifur.

Eftir að gjöf miðlungsöflugs CYP3A4/Pgp-hemils er hætt skal halda fyrri skammti 240 mg Nerlynx áfram (sjá kafla 4.4, 4.5 og 5.2).

H₂-viðtakablokkar og sýrubindandi lyf

Ef H₂-viðtakablokkar eru notaðir skal taka Nerlynx a.m.k. 2 klukkustundum fyrir eða 10 klukkustundum eftir inntöku H₂-viðtakablokkans. 3 klukkustundir skulu líða á milli gjafar Nerlynx og sýrubindandi lyfs (sjá kafla 4.4, 4.5 og 5.2).

Sérstakir hópar

Sjúklingar með skerta nýrnastarfsemi

Engin skammtaaðlögun er nauðsynleg hjá sjúklingum með vægt til miðlungi skerta nýrnastarfsemi. Nerlynx hefur ekki verið rannsakað hjá sjúklingum með alvarlega skerta nýrnastarfsemi, þ.m.t. hjá sjúklingum í skilun (dialysis). Meðferð hjá sjúklingum með alvarlega skerta nýrnastarfsemi eða sjúklingum í skilun er ekki ráðlögð (sjá kafla 5.2).

Sjúklingar með skerta lifrastarfsemi

Ekki er þörf á skammtaaðlögun hjá sjúklingum með skerta lifrastarfsemi með Child Pugh flokkun A eða B (væg til miðlungi mikil) (sjá kafla 5.2).

Aldraðir

Engin skammtaaðlögun er nauðsynleg. Engin gögn liggja fyrir hjá sjúklingum sem eru ≥85 ára gamlir.

Börn

Notkun Nerlynx hjá börnum við ábendingunni brjóstakrabbamein á ekki við.

Lyfjagjöf

Nerlynx er til inntöku. Kyngja skal töflunum í heilu lagi, helst með vatni, og þær skal ekki mylja eða leysa upp. Töflurnar skal taka með mat og helst á morgnana (sjá kafla 5.2).

4.3 Frábendingar

Ofnæmi fyrir virka efninu/virku efnunum eða einhverju hjálparefnum sem talin eru upp í kafla 6.1.

Samhliða gjöf lyfsins og eftirtalinna lyfja sem eru öflugir virkjar CYP3A4/Pgp ísóforms sýtókróms P450, til dæmis (sjá kafla 4.5 og 5.2):

- karbamazepin, fenytoin (flogalyf)
- jóhannesarjurt (*Hypericum perforatum*) (jurtalyf)
- rifampicin (berklalyf)

Alvarlega skert lifrarstarfsemi (Child-Pugh C) (sjá kafla 5.2).

4.4 Sérstök varnaðarorð og varúðarreglur við notkun

Niðurgangur

Greint hefur verið frá niðurgangi meðan á meðferð með Nerlynx stendur (sjá kafla 4.2 og 4.8).

Niðurgangurinn getur verið alvarlegur og haft vessaþurrð í för með sér.

Niðurgangur kemur yfirleitt fram á fyrstu eða annarri viku meðferðar með Nerlynx og getur verið þrálátur.

Leiðbeina skal sjúklingum um að hefja fyrirbyggjandi meðferð með lyfi við niðurgangi þegar fyrsti skammturinn af Nerlynx er tekinn og viðhalda reglulegum skömmtum af lyfinu við niðurgangi á fyrstu einum til tveimur mánuðunum meðan á meðferð með Nerlynx stendur, svo hægðir verði 1-2 sinnum á dag.

Aldraðir

Eldri sjúklingar (≥ 65 ára) eru í meiri hættu á skertri nýrnastarfsemi og vessaþurrð sem gæti verið fylgikvilli niðurgangs og hafa skal náð eftirlit með þessum sjúklingum.

Sjúklingar með marktæka, langvinna meltingarfærakvilla

Sjúklingar með marktæka, langvinna meltingarfærakvilla með niðurgang sem aðaleinkenni voru ekki teknir með í lykilrannsókninni og ættu að vera undir nánu eftirliti.

Skert nýrnastarfsemi

Sjúklingar með skerta nýrnastarfsemi eru í meiri hættu á fylgikvillum vessaþurrðar ef þeir fá niðurgang og hafa skal náð eftirlit með þessum sjúklingum (sjá kafla 4.2 og 5.2).

Lifrarstarfsemi

Eitúráhrif á lifur hafa verið tilkynnt hjá sjúklingum sem fengu meðferð með Nerlynx. Gera skal mat á lifrarstarfsemi, þ.m.t. alanínamínótransferasa (ALAT), aspartatamínótransferasa (ASAT) og heildarþéttni bílirúbíns eftir 1 viku, og svo mánaðarlega á fyrstu þremur mánuðunum og á 6 vikna fresti eftir það meðan á meðferð stendur eða samkvæmt því sem mælt er fyrir um (sjá kafla 4.2).

Hjá sjúklingum sem þjást af niðurgangi á $\geq$ stigi 3 og þurfa vökvagjöf í bláæð eða sýna teikn eða einkenni um eiturveikun á lifur, t.d. versnun þreytu, ógleði, uppköst, gulu, verki eða eymsli í hægri efri fjórðungi kviðs, hita, roða eða rauðkyrningafjölgun, skal meta breytingar með prófum á lifrarstarfsemi. Við mat á eiturveikun á lifur skal einnig mæla bílirúbín (fractionated bilirubin) og próþrombín tíma.

Starfsemi vinstri slegils

Truflun á starfsemi vinstri slegils hefur verið tengd við blokkun HER2. Nerlynx hefur ekki verið prófað hjá sjúklingum sem eru undir neðri mörkum eðlilegs tæmingarhlutfalls útfallsbrots vinstra slegils (LVEF) eða sem hafa marktæka sögu um hjartakvilla. Hjá sjúklingum með þekkta áhættuþætti á hjartakvillum skal gera hjartamælingar, þar á meðal meta tæmingarhlutfall útfallsbrots vinstra slegils, samkvæmt klínískum leiðbeiningum.

Prótónpumpuhemlar, H2-viðtakablokkar og sýrubindandi lyf

Meðferðir sem hækka sýrustig í meltingarvegi geta dregið úr frásogi neratinibs og þar með minnkað altæka útsetningu. Samhliða gjöf prótónpumpuhemla (PPI) og H2-viðtakablokka er ekki ráðlögð (sjá kafla 4.5 og 5.2). Ef H2-viðtakablokki eða sýrubindandi lyf er notað skal taka upp fyrirkomulag fyrir lyfjagjöf (sjá kafla 4.2, 4.5 og 5.2).

Meðganga

Neratinib getur valdið fósturskaða ef það er notað á meðgöngu (sjá kafla 4.6).

Kvillar í húð- og undirhúð

Nerlynx tengist kvillum í húð og undirhúð. Hafa skal náðið eftirlit með sjúklingum með einkenni um kvilla í húð og undirhúð (sjá kafla 4.8).

Samhliða meðferð með CYP3A4 og P-gp hemlum

Samhliða meðferð með öflugum eða miðlungsöflugum CYP3A4 og P-gp hemlum er ekki ráðlögð vegna aukinnar útsetningar neratinibs. Ef ekki er hægt að komast hjá notkun hemils skal aðlag skammta Nerlynx (sjá kafla 4.2, 4.5 og 5.2).

Greipaldin og granatepli

Greipaldinsafi eða granateplasafi getur hamlað CYP3A4 og/eða P-gp og skal því forðast neyslu þeirra meðan á meðferð með Nerlynx stendur (sjá kafla 4.2 og 4.5).

Samhliða meðferð með miðlungsöflugum CYP3A4- og P-gp-virkjum

Ekki er mælt með samhliða meðferð með miðlungsöflugum CYP3A4- og P-gp-virkjum þar sem slíkt getur dregið úr virkni neratinibs (sjá kafla 4.5 og 5.2).

Samhliða meðferð með hvarfefnum P-gp

Fylgjast ætti náðið með sjúklingum sem samhliða fá meðferðarlyf með takmörkuðu meðferðarbili þar sem P-gp-flutningsprótein í meltingarvegi taka þátt í frásogi (sjá kafla 4.5 og 5.2).

4.5 Milliverkanir við önnur lyf og aðrar milliverkanir

Áhrif annarra efna á neratinib

Neratinib umbrotnar fyrst og fremst fyrir tilstilli CYP3A4 og er hvarfefni P-gp.

CYP3A4-/P-gp-virkjar

Klínísk rannsókn sýndi að samhliða notkun öflugra CYP3A4-/P-gp-virkja dró marktækt úr útsetningu neratinibs; þess vegna skal ekki gefa neratinib samhliða öflugum CYP3A4-/P-gp-virkjum (t.d. öflugir virkjar: fenytoin, karbamazepin, rifampicin eða jurtalyf sem innihalda jóhannesarjurt/*Hypericum perforatum*). Ekki er mælt með notkun neratinibs samhliða miðlungsöflugum CYP3A4-/P-gp-virkjum þar sem slíkt getur einnig dregið úr virkni (t.d. miðlungsöflugir virkjar: bosentan, efavírenz, etravírín, fenobarbital, prímidón, dexametason) (sjá kafla 4.3 og 5.2)

CYP3A4-/P-gp-hemlar

Klínísk rannsókn og líkanaspár sýndu að samhliða notkun öflugra eða miðlungsöflugra CYP3A4-/P-gp-virkja jók altæka útsetningu neratinibs marktækt og þess vegna er samhliða notkun neratinibs og öflugra og meðalöflugra CYP3A4/P-gp-hemla ekki ráðlögð (t.d. öflugir hemlar: atazanavir, indinavir, nefazodone, nelfinavir, ritonavir, saquinavir, lopinavir, ketókónasól, itraconazole, klaritromycin, troleandomycin, voriconazol, og kóbisistat; meðalöflugir hemlar: síprófloxasín, cýklósporín, diltiazem, flúkónazól, erýtrómýsín, flúvoxamín og verapamil). Ef ekki er hægt að komast hjá notkun hemils skal aðlag skammta Nerlynx (sjá kafla 4.2, 4.4 og 5.2).

Greipaldin og granatepli eða greipaldinsafi/granateplasafi getur einnig aukið plasmabættni neratinibs og forðast skal neyslu hans (sjá kafla 4.2 og 4.4).

Prótónpumpuþemlar, H₂-viðtakablokkar og sýrubindandi lyf

Leysanleiki neratinibs *in vitro* er háður sýrustigi. Samhliða meðferð með lyfjum sem auka sýrustig í maga getur dregið úr frásogi neratinibs og þar með minnkað altæka útsetningu. Samhliða gjöf lyfsins, prótónpumpuþemla (PPI) er ekki ráðlögð (t.d. ómeprazol eða lansoprazól (sjá kafla 4.4 og 5.2).

Taka skal Nerlynx a.m.k 2 klukkustundum áður eða 10 klukkustundum eftir inntöku H₂-viðtakablokka (sjá kafla 4.2, 4.4 og 5.2).

Látið a.m.k. 3 klst. líða á milli gjafar Nerlynx og sýrubindandi lyfs (sjá kafla 4.2, 4.4 og 5.2).

Lóperamíð við niðurgangi

Klínísk rannsókn sýndi fram á að enginn klínískt marktækur munur var á útsetningu einstaklinga fyrir neratinibi með eða án samtímis skammta af lóperamíði (sjá kafla 5.2).

Áhrif neratinibs á önnur lyf

Hormónagetnaðarvarnir

Sem stendur er ekki vitað hvort Nerlynx dragi úr áhrifum altækra hormónagetnaðarvarna. Þess vegna er konum sem nota altækar hormónagetnaðarvarnir ráðlagt að nota hindrunargetnaðarvörn til viðbótar (sjá kafla 4.6).

Útstreymisferja P-glýkópróteins

In-vitro rannsóknir hafa sýnt fram á að neratinib er hemill á útstreymisferjur P-glýkópróteins (P-gp). Þetta hefur verið staðfest með klínískri rannsókn þar sem digoxin var notað sem könnunarhvarfefni, sem leiddi til 54% aukningar á C_{max} og 32% aukningar á AUC. Þetta gæti haft klíníska þýðingu fyrir sjúklinga sem samhliða fá lyf með takmörkuðu meðferðarbili sem verða fyrir umbrotum í meltingarvegi sem fela í sér þátttöku P-gp ferja (t.d. digoxín, kolsísín, dabigatran, fenytoin, statín, cýklósporín, everólímus, sírólímus, takrólímus). Fylgjast ætti náið með þeim (sjá kafla 4.4 og 5.2).

Útstreymisferja viðnámspróteins brjóstakrabbameins

In vitro rannsóknir benda til þess að Neratinib kunni að hamla viðnámspróteini brjóstakrabbameins í meltingarvegi. Ekki hefur verið gerð klínísk rannsókn á hvarfefnum viðnámspróteins brjóstakrabbameins. Þar sem samhliða gjöf neratinibs og hvarfefna viðnámspróteins brjóstakrabbameins getur leitt til aukinnar útsetningar þeirra skal fylgjast náið með sjúklingum sem fá meðferð með hvarfefnum viðnámspróteins brjóstakrabbameins (t.d. rósuvasatín, súlfasalazín og írinótekan) (sjá kafla 5.2).

4.6 Frjósemi, meðganga og brjóstagjöf

Konur á barneignaraldri/getnaðarvörn hjá körlum og konum

Samkvæmt niðurstöðum úr dýraránnsóknnum getur neratinib valdið fósturskaða ef lyfið er gefið á meðgöngu. Konur ættu að forðast að verða þungaðar meðan á inntöku Nerlynx stendur og í allt að 1 mánuð eftir að meðferð lýkur. Þess vegna verða konur á barneignaraldri að nota örugga getnaðarvörn meðan á meðferð með Nerlynx stendur og í allt að 1 mánuð eftir að meðferð lýkur.

Sem stendur er ekki vitað hvort neratinib dragi úr verkun altækra hormónagetnaðarvarna og konum sem nota hormónagetnaðarvarnir er ráðlagt að nota aðra hindrunargetnaðarvörn (barrier method) til viðbótar.

Karlmenn eiga að nota hindrunargetnaðarvörn meðan á meðferð stendur og í 3 mánuði eftir lok hennar.

Meðganga

Engar upplýsingar liggja fyrir um notkun Nerlynx á meðgöngu. Dýrarannsóknir hafa sýnt fram á fösturdauða og vefjafræðilegan afbrigðileika hjá föstri (sjá kafla 5.3). Möguleg áhætta fyrir menn er ekki þekkt. Nerlynx á ekki að nota á meðgöngu nema ef klínískt ástand konurnar krefjist meðferðar með neratinib.

Ef neratinib er notað á meðgöngu eða ef kona verður þunguð meðan á töku Nerlynx stendur, á að upplýsa sjúklinginn varðandi mögulega hættu fyrir föstrið.

Brjóstgjöf

Ekki er þekkt hvort neratinib skiljist út í brjóstamjólk. Ekki er hægt að útiloka áhættu fyrir börn sem eru á brjósti. Vega þarf og meta kosti brjóstgjafar fyrir barnið og ávinning meðferðar fyrir konuna og ákveða á grundvelli matsins hvort stöðva eigi brjóstgjöf eða hætta/stöðva tímabundið meðferð með Nerlynx.

Frjósemi

Engar rannsóknir hafa verið gerðar um áhrif á frjósemi hjá konum eða körlum. Engar marktækar breytingar á frjósemi hjá karl- og kvenrottum voru griendar þegar skammturinn var aukinn í 12 mg/kg/dag (sjá kafla 5.3).

4.7 Áhrif á hæfni til aksturs og notkunar véla

Nerlynx hefur lítil áhrif á hæfni til aksturs og notkunar véla. Þreyta, svimi, vessaþurrð og aðsvif hafa verið tilkynnt sem aukaverkanir neratinibs. Meta skal klínískt ástand sjúklingsins þegar hæfni hans til ákveðinna verka sem þarfnast dómgreindar, hreyfinga eða vitsmuna er metin.

4.8 Aukaverkanir

Samantekt á upplýsingum um öryggi

Algengustu aukaverkanirnar voru niðurgangur (93,6%), ógleði (42,5%), þreyta (27,3%), uppköst (26,8%), kviðverkur (22,7%), útbrot (15,4%), minnkuð matarlyst (13,7%), verkur í efri kviðarholi (13,2%), munnbólga (11,2%) og vöðvakrampar (10,0%).

Algengustu aukaverkanir á 3.-4. stigi voru niðurgangur (stig 3, 36.9% og stig 4, 0.2%) og uppköst (stig 3, 3.4% og stig 4, 0.1%).

Alvarlegar aukaverkanir sem skýrt hefur verið frá voru m.a. niðurgangur (1,9%), uppköst (1,3%), vessaþurrð (1,1%), ógleði (0,5%), aukning í alanín transferasa (ALAT) (0,4%), aspartat amínótransferasa-aukning (ASAT) (0,4%), kviðverkir (0,3%), þreyta (0,3%) og minnkuð matarlyst (0,2%).

Tafla yfir aukaverkanir

Taflan hér fyrir neðan sýnir aukaverkanir sem sést hafa við töku neratinib, byggt á heildarmati upplýsinga um 1.710 sjúklinga.

MedDRA tíðniflokkun og flokkun eftir líffæratagunda voru notuð til þess að flokka tíðni:

Mjög algengar ($\geq 1/10$)

Algengar ($\geq 1/100$ til $< 1/10$)

Sjaldgæfar ($\geq 1/1.000$ til $< 1/100$)

Mjög sjaldgæfar ($\geq 1/10.000$ til $< 1/1.000$)

Koma örsjaldan fyrir ($< 1/10.000$)

Tíðni ekki þekkt (Ekki hægt að áætla tíðni út frá fyrirbyggjandi gögnum)

Innan hvers tíðniflokks eru alvarlegustu aukaverkanirnar taldar upp fyrst.

Tafla 5: Aukaverkanir í rannsóknum á Nerlynx sem einlyfjameðferð við brjóstakrabbameini

Líffæraflokkur	Tíðni	AUKAVERKUN
Sýkingar af völdum sýkla og snikjudýra	Algengar	Sýking í þvagrás
Efnaskipti og næring	Mjög algengar	Minnkuð matarlyst
	Algengar	Vessaþurrð
Taugakerfi	Algengar	Yfirlið
Öndunarfæri, brjósthol og miðmæti	Algengar	Blóðnasir
Meltingarfæri	Mjög algengar	Niðurgangur, uppköst, ógleði, kviðverkir, verkir í efra kviðarholi, munnbólga ¹
	Algengar	Þaninn kviður, munnþurrkur og meltingartruflanir.
Lifur og gall	Algengar	Aukinn alanín amínótransferasi, aukinn aspartat amínótransferasi
	Sjaldgæfar	Aukinn gallrauði í blóði
Húð og undirhúð	Mjög algengar	Útbrot ²
	Algengar	Naglakvilli ³ , sprungur í húð og þurr húð
Stoðkerfi og bandvefur	Mjög algengar	Vöðvakrampar
Nýru og þvaghæri	Algengar	Aukið kreatínín í blóði
	Sjaldgæfar	Nýrnabilun
Almennar aukaverkanir og aukaverkanir á íkomustað	Mjög algengar	Þreyta
Rannsóknaniðurstöður	Algengar	Þyngdartap

¹Þ.m.t. munnbólga, munnangursbólga, sáramyndun í munni, blöðrumyndun slímhúðar í munni og slímhúðarbólga.

²Þ.m.t. útbrot, roðahúðarútbrot, hárslíðursútbrot, almennt útbrot, kláðaútbrot og þrymlaútbrot.

³Þ.m.t. naglakvilli, naglagerðisbólga, naglalos, upplitun nagla.

Lýsing á völdum aukaverkunarum

Niðurgangur

Af þeim 1.660 sjúklingum sem meðhöndlaðir voru með Nerlynx einlyfjameðferð án lóperamíðs fyrirbyggjandi meðferðar, fengu 94,6% a.m.k. 1 tilfelli af meðferðartengdum niðurgangi. Þriðja stigs meðferðartengdur niðurgangur kom fram hjá 37,5% Nerlynx sjúklinga. 0,2% sjúklinga fengu meðferðartengdan niðurgang flokkaðan sem 4. stigs. Niðurgangur leiddi til sjúkrahússinnlagnar á 1,9% sjúklinga í Nerlynx-meðferð.

Meðferðartengdur niðurgangur kom almennt fram á fyrsta mánuði. 83,6% sjúklinga sem fengu þessi eitúrahrif á fyrstu viku, 46,9% í annarri viku, 40,2% í þriðju viku og 43,2% í fjórðu viku (meðaltími fram að fyrstu byrjunareinkennum var 2 dagar).

Meðallengd niðurgangs í hverju tilfelli fyrir sig, á öllum stigum var 2 dagar Samanlögð meðallengd niðurgangs í hverju tilfelli fyrir sig, á öllum stigum var 59 dagar og meðallengd 3. stigs niðurgangs í heild var 5 dagar.

Niðurgangur var einnig algengasta aukaverkunin sem leiddi til að meðferð var hætt. 14,4% sjúklinga sem fengu Nerlynx án fyrirbyggjandi meðferðar með lóperamíði hættu meðferð vegna niðurgangs. Skammtaminnkun átti sér stað hjá 24,7% sjúklinga í Nerlynx-meðferð.

Útbrot

Í hópi sjúklinga sem fengu Nerlynx sem einlyfjameðferð fengu 16,7% þeirra meðferðartengt útbrot. Tíðni 1. og 2. stigs var 13,3% og 2,9%, í þeirri röð; 0,4% sjúklinga í Nerlynx-meðferð fengu 3. stigs útbrot.

Naglakvilli

Í hópi sjúklinga sem fengu Nerlynx sem einlyfjameðferð urðu 7,8% fengu naglakvilla. Tíðni 1. og 2. stigs var 6,2% og 1,4%, í þeirri röð. Það voru 0,2% Nerlynx meðferðarsjúklinga sem fengu 3. stigs tilfelli naglakvilla.

Útbrot eða naglakvillar leiddu til meðferðarstöðvunar hjá 0,6% sjúklinga í Nerlynx-meðferð.

Lifrareitrun

Lifartengdar aukaverkanir í fasa III lykilrannsókninni, ExteNET (3004), komu oftast fram hjá þeim sem fengu Nerlynx en hjá sjúklingum í lyfleysuarminum (12,4% á móti 6,6%), aðallega vegna aukningar í alanín transferasa (ALAT) (8,5% á móti 3,2%), aukningar aspartat aminótransferasi (ASAT) (7,4 á móti 3,3%) og aukningar á gildi alkalísks forfatasa í blóði (2,1% á móti 1,1%). Greint var frá 3. stigs aukaverkunum hjá 1,6% sjúklingum á Nerlynx meðferð á móti 0,5% sjúklingum á lyfleysu, og 4. stigs aukaverkunum hjá 0,2% sjúklingum á Nerlynx meðferð á móti 0,1% sjúklinga á lyfjaleysu. Greint var frá 3. stigs ALAT aukningu hjá 1,1% sjúklingum á Nerlynx meðferð á móti 0,2% á lyfleysu og 4. stigs ALAT aukning hjá 0,2% sjúklingum á Nerlynx meðferð á móti 0,0% hjá sjúklingum á lyfleysu. Greint var frá 3. stigs ASAT aukningu hjá 0,5% sjúklingum á Nerlynx meðferð á móti 0,3% sjúklingum á lyfjaleysu og 4. stigs ASAT aukning hjá 0,2% sjúklingum á Nerlynx meðferð á móti 0,0% hjá lyfleysu sjúklingum. Það voru engar 3. eða 4. stigs aukaverkanir vegna aukins bílirúbíns í blóði.

Aðrir sérstakir hópar

Aldraðir

Í fasa III lykilrannsókninni, ExteNET (3004), var meðalaldur 52 ár í Nerlynx-arminum, 1.236 sjúklingar voru < 65 ára, 172 voru ≥65 ára, en af þeim voru 25 sjúklingar 75 ára eða eldri.

Oftast var meðferð hætt endanlega af völdum aukaverkana í hópnum sem var ≥ 65 ára, en hópnum sem var <65 ára. Í Nerlynx-arminum voru hlutföllin í sambærilegum hópum 44,8% samanborið við 25,2%, í þeirri röð.

Tilvik alvarlegra aukaverkana í Nerlynx-arminum samanborið við lyfleysu-arminn var 7,0% á móti 5,7% (<65 ára) og 9,9% á móti 8,1% (≥ 65 ára). Alvarlegu aukaverkanirnar sem oftast var tilkynnt um í ≥65 ára hópnum voru uppköst (2,3%), niðurgangur (1,7%), vessaþurrð (1,2%) og nýrnabilun.

Meðferðartengdar aukaverkanir sem leiddu til sjúkrahúsinnlagna í Nerlynx-örmunum samanborið við lyfleysu-arminn var 6,3% á móti 4,9% í <65 ára hópnum og 8,7% á móti 8,1% í ≥65 ára hópnum.

Áhrif kynþáttar

Í fasa III lykilrannsókninni, ExteNET (3004), var tíðni meðferðartengdra aukaverkana (TEAE) í húð- og undirhúðarflokki, líffæraflokkunar (SOC) hjá sjúklingum af asískum uppruna sem fengu Nerlynx, hærri en hjá sjúklingum af hvítum kynþætti, (56,4% á móti 34,5%), en sambærileg hjá sjúklingum í lyfleysuarminum (24,9% á móti 22,8%). Í samantektargreiningu öryggisupplýsinga 1.710 sjúklinga sem fengu Nerlynx-einlyfjameðferð, var aukning á eitúráhrifum í húð sem ekki töldust alvarlegar, hjá sjúklingum af asískum uppruna (57,1%) á móti sjúklingum af hvítum kynþætti (34,6%).

Í samantektargreiningu öryggisupplýsinga var meirihluti meðferðartengdra aukaverkana hjá sjúklingum af asískum uppruna skv. líffæraflokkun húð og undirhúð, 1. stigs (43,3%) og 2. stigs (12,3%). Hjá

sjúklingum af hvítum kynþætti voru 1. stigs og 2. stigs tilfelli 25,6% og 7,8%, í þeirri röð. Tíðni 3. stigs tilfella var sambærileg hjá sjúklingum af asískum og af hvítum kynþætti. (1,6% á móti 1,0%). Enginn munur var á tíðni alvarlegra aukaverkana í húð skv. líffæraflokkun á milli undirhópa af asískum eða hvítum kynþætti. Algengustu meðferðartengdu aukaverkanirnar í húð skv. líffæraflokkun, sem komu fram oftast hjá sjúklingum af asískum kynþætti heldur en hvítum, voru útbrot (29,4% á móti 13,5%), handa- og fótaheilkenni, (Palmar-plantar erythroderma syndrome) (9,9% á móti 1,0%) og húðbólga sem líkist þrymlabólum (dermatitis acneiform) (6,0 á móti 1,0%).

Tilkynning aukaverkana sem grunur er um að tengist lyfinu

Eftir að lyf hefur fengið markaðsleyfi er mikilvægt að tilkynna aukaverkanir sem grunur er um að tengist því. Þannig er hægt að fylgjast stöðugt með sambandinu milli ávinnings og áhættu af notkun lyfsins. Heilbrigðisstarfsmenn eru hvattir til að tilkynna allar aukaverkanir sem grunur er um að tengist lyfinu samkvæmt fyrirkomulagi sem gildir í hverju landi fyrir sig, sjá [Viðauka V](#).

4.9 Ofskömmun

Ekki er til neitt sérstakt mótefni og ávinningur af blóðskilun við meðferð á ofskömmun á Nerlynx er ekki þekkt. Ef um ofskömmun er að ræða ætti að fresta gjöf og grípa til almennra stuðningsúræða.

Í klínískum prófunum voru aukaverkanir sem tengdust ofskömmun oftast niðurgangur, með eða án flökurleika, uppköst og vessapurð.

Í skammtaaukningarrannsókn hjá heilbrigðum sjálfboðaliðum voru stakir skammtar af Nerlynx allt að 800 mg gefnir til inntöku. Tíðni og alvarleiki kvilla í meltingarfærum (niðurgangur, kviðverkir, ógleði og uppköst) virtust vera skammtatengd. Stakir skammtar af Nerlynx sem voru stærri en 800 mg hafa ekki verið gefnir í klínískum rannsóknum.

5. LYFJAFRÆÐILEGAR UPPLÝSINGAR

5.1 Lyfhrif

Flokkun eftir verkun: Æxlishefjandi lyf, próteínkínasahemlar, ATC-flokkur: L01EH02

Verkunarháttur

Neratinib er óafturkræfur ERBB (pan-erythroblastic leukaemia viral oncogene homolog; ERBB) týrósin-kínasahemill (TKI) sem hamlar boðflutning vaxtarþátta sem ræsir frumuskiptingu, í gegnum samgilda háasækibindingu við ATP bindiset þriggja vaxtarþáttarviðtaka (EGFR): EGFR (tjáð af ERBB1), HER2 (tjáð af ERBB2) og HER4 (tjáð af ERBB4) eða virkar misleitar tvenndir þeirra ásamt HER3 (tjáð af ERBB3). Þetta leiðir til viðvarandi hömlunar á þessum vaxtarhvetjandi ferlum í HER2-jákvæðu (yfirtjáð) brjóstakrabbameini. Neratinib binst HER2-viðtakanum, dregur úr sjálfsfosforun EGFR og HER2, síðari MAPK og AKT boðferlum og kemur þannig í veg fyrir fjölgun æxlisfruma *in vitro*. Neratinib hamlaði EGFR og/eða HER2-tjáðar krabbmeinsfrumur í frumulínum með frumu-IC50 <100 nM.

Verkun og öryggi

Í fjölsetra, slembiraðaðri, tvíblindri, lyfleysustýrðri, lykilrannsókn í fasa III, ExteNET (3004), var 2.840 konum með HER2-jákvætt brjóstakrabbamein á frumstigi (sem var staðfest á staðnum með greiningu sýna), sem höfðu lokið viðbótarmeðferð með trastuzumabi, slembiraðað 1:1 til að fá annaðhvort Nerlynx eða lyfleysu daglega í eitt ár. Aldursmiðgildi þýðisins greint samkvæmt meðferðaráætlun (intention to treat (ITT) analysis) var 52 ár (59,9% voru $\geq$ 50 ára, 12,3% voru $\geq$ 65 ára); 81,0% voru af hvítum kynþætti, 2,6% amerískir af afrískum uppruna, 13,6% af asískum uppruna og 2,9% af öðrum uppruna. Í upphafi höfðu 57,7% hormónaviðtakajákvæðan sjúkdóm (hormone receptor positive disease) (skilgr. sem ER-jákvætt og/eða PgR-jákvætt), 27,2% höfðu enga hnúta, 41,5% höfðu einn til þrjá jákvæða hnúta og 29,4% höfðu fjóra eða fleiri jákvæða hnúta. U.þ.b. 10% sjúklinganna höfðu I. stigs æxli, u.þ.b. 40% höfðu II. stigs æxli og u.þ.b. 30% höfðu III. stigs æxli. Meðaltími frá síðustu viðbótarmeðferðar með trastuzumab fram að slembiröðun var 4,5 mánuðir.

Aðalendapunktur rannsóknarinnar var lifun án ífarandi sjúkdómsins (invasive-free survival iDFS). Aukaendapunktur þessarar rannsóknar fólu í sér að lifun án sjúkdóms (disease-free survival DFS) þ.m.t. setkrabbamein í mjólkurrás (ductal carcinoma in situ; DCIS), tíma til síðari endurkomu (TTDR), tíma fram að lifun án sjúkdóms (Distant DFS), samantekin tíðni á endurkomu í miðtaugakerfi og heildarlifun (overall survival OS).

Frumgreining á rannsókninni tveimur árum eftir slembiröðun sýndi að Nerlynx dró marktækt úr hættunni á endurkomu ífarandi sjúkdóms eða dauða, eða um 33% (HR = 0,67 með 95% CI (0,49; 0,91) tvíhliða $p = 0,011$) í ITT þýði.

Tafla 6: Frumniðurstöður á verkun eftir tvö ár – ITT og hormónaviðtakajákvætt þýði, þegar minna en eitt ár var í að trastuzumab meðferð lauk

Breyta	ÁÆTLUÐ TÍÐNI TIL 2 ÁRA ÁN TILVIKA ¹ (%)		Áhættuhlutfall (95% CI) ²	P-gildi ³
	Þýði samkvæmt meðferðaráætlun (ITT)			
	NERLYNX (N=1420)	LYFLEYSA (N=1420)		
Lifun án ífarandi sjúkdóms	94,2	91,9	0,67 (0,49, 0,91)	0,011
Lifun án sjúkdóms, þ.m.t. setkrabbamein í mjólkurrás	94,2	91,3	0,62 (0,46, 0,84)	0,002
Tími fram að lifun án sjúkdóms	95,3	94,0	0,75 (0,53, 1,06)	0,110
Tími að síðari endurkomu	95,5	94,2	0,74 (0,52, 1,06)	0,102
Endurkoma í miðtaugakerfi (CNS)	0,92	1,16	–	0,586
	Hormónaviðtakajákvætt þýði þegar minna en eitt ár var í að trastuzumab meðferð lauk			
	NERLYNX (n=671)	LYFLEYSA (n=668)	Áhættuhlutfall (95% CI)⁴	P-gildi⁵
Lifun án ífarandi sjúkdóms	95,3	90,9	0,50 (0,31, 0,78)	0,003
Lifun án sjúkdóms, þ.m.t. setkrabbamein í mjólkurrás	95,3	90,1	0,45 (0,28, 0,71)	<0,001
Tími fram að lifun án sjúkdóms	96,1	93,0	0,53 (0,31, 0,88)	0,015
Tími að síðari endurkomu	96,3	93,3	0,53 (0,30, 0,89)	0,018
Endurkoma í miðtaugakerfi (CNS)	0,34	1,01	–	0,189

CNS = miðtaugakerfi.

¹Tilvikafrí tíðni fyrir alla endapunkta, nema CNS endurkomu þar sem samantekin tilvik koma fram.

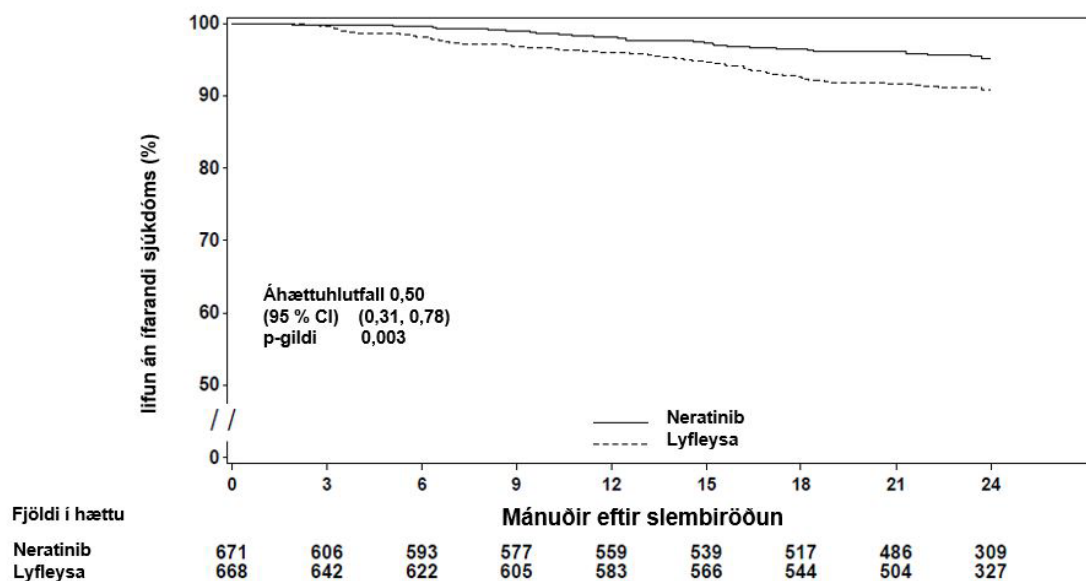
²Lagskipt Cox hættuhlutfallslíkan

³Lagskipt tvíhliða „log-rank-próf“ fyrir alla endapunkta, nema fyrir CNS endurkomu þar sem aðferð Grays var notuð

⁴ Ólagskipt Cox hættuhlutfallslíkan

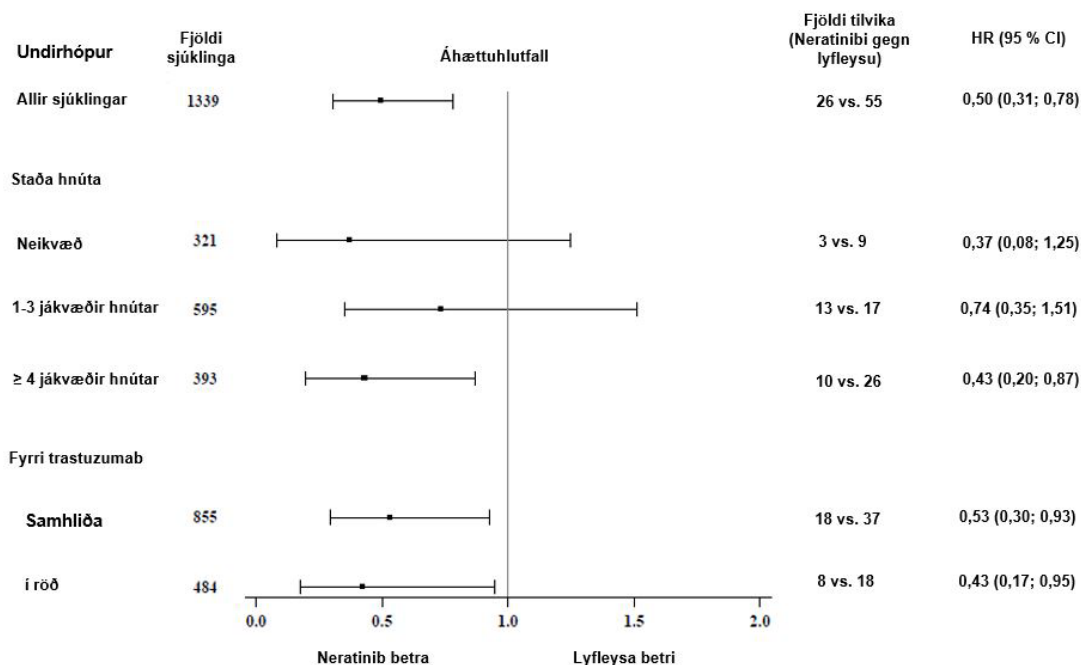
⁵ Ólagskipt tvíhliða „log-rank-próf“ fyrir alla endapunkta, nema fyrir CNS endurkomu þar sem aðferð Grays var notuð.

Mynd 1: Kaplan-Meier kúrsa sem sýnir lifun án ífarandi sjúkdóms – hormónaviðtakajákvætt þýði þegar minna en eitt ár var í að trastuzumab meðferð lauk



Hjá hormónaviðtakajákvæðum sjúklingum þegar minna en eitt ár var í að trastuzumab meðferð lauk, er ávinningur meðferðar með Nerlynx hjá fyrirfram ákveðnum undirhópum sjúklinga sýndur á mynd 2.

Mynd 2: Hormónaviðtakajákvæðir sjúklingar þegar minna en eitt ár var í að trastuzumab meðferð lauk, lifun án ífarandi sjúkdóms, eftir undirhópi sjúklinga



Athugið: Sjúklingar ($n = 30$) með óþekkta stöðu hnúta eru ekki sýndir þar sem ekki var hægt að áætla áhættuhlutfallið.

Hjá hormónaviðtakaneikvæðum sjúklingum, án tillits til þess hversu langt var liðið frá trastuzumb meðferð, var áhættuhlutfallið með tilliti til lifunar án ífarandi sjúkdómsins (iDFS) eftir 2 ár 0,94, með 95% CI (0,61, 1,46). Hjá þessum hópi hefur ekki verið sýnt fram á verkun.

Um það bil 75% sjúklinga samþykktu viðbótar eftirfylgni fram yfir 24 mánuði. Niðurstöður þar sem upplýsingar vantaði voru ekki teknar með á lokadegi gagnasöfnunar. Þó að ávinningur af meðferð með Nerlynx fram yfir lyfleysu væri enn til staðar eftir 5 ár, er ekki hægt að meta með áreiðanlegum hætti umfang áhrifanna.

Miðgildi eftirfylgnitíma heildarlifunar hjá ITT-þýði var 8,06 ár; 8,03 ár hjá hópnum sem fékk neratinib og 8,10 ár hjá hópnum sem fékk lyfleysu, þar sem alls 1542 sjúklingum (54,3%) var fylgt eftir í 8 ár eða lengur, 746 (52,5%) voru í neratinib-hópnum og 796 (56,1%) voru í lyfleysuhópnum. Fjöldi dauðsfalla var 264 (9,3%), 127 sjúklingar sem fengu neratinib (8,9%) og 137 sjúklingar sem fengu lyfleysu (9,6%).

Við miðgildi eftirfylgnitímans, 8,06 ár, var enginn tölfraðilega marktækur munur á heildarlifun hjá hópnum sem fengu Nerlynx og lyfleysu [áhættuhlutfall 0,96 (95% CI: 0,75; 1,22)] hjá ITT-þýðinu.

Hjá hormónaviðtakajákvæða þýðinu þar sem minna en eitt ár var í að trastuzumab-meðferð lyki var miðgildi eftirfylgnitímans 8,0 ár hjá neratinib-hópnum og 8,1 ár hjá lyfleysuhópnum, þar sem alls 1339 sjúklingum (47,1%) var fylgt eftir með hliðsjón af lifun í 8 ár eða lengur, 671 (23,6%) í neratinib-hópnum og 668 (23,5%) í lyfleysuhópnum. Hjá þessu undirþýði var fjöldi dauðsfalla 55 (8,2%) hjá sjúklingum sem fengu meðferð með neratinibi og 68 (10,2%) hjá sjúklingum sem fengu lyfleysu [áhættuhlutfall 0,83 (95% CI: 0,58; 1,18)].

Börn

Lyfjastofnun Evrópu hefur fallið frá kröfu um að lagðar verði fram niðurstöður úr rannsóknum hjá öllum undirhópum barna við meðferð á brjóstakrabbameini.

5.2 Lyfjahvörf

Heildarávinningur eftir gjöf á stökum 200 mg skammti af neratinibi var rannsakaður hjá sex heilbrigðum einstaklingum.

Frásög

Eftir gjöf 240 mg af neratinibi um munn var frásög hægt og hámarks plasmabéttni neratinibs kom fram eftir 7 klst. Hámarksbéttni (C_{max}) jókst um 17% og flatarmál undir ferli (AUC) jókst um 13% þegar stakur 240 mg skammtur af neratinibi var tekinn með mat miðað við á fastandi maga. Stakur skammtur af 240 mg af neratinib til inntöku með fituríkri fæðu jók bæði C_{max} og AUC um u.þ.b. 100%. Í rannsókn á massajafnvægi sýndi heildarendurheimt (í þvagi og með saur) óbreytt neratinibs og umbrotsefna að frásogað hlutfall neratinibs er a.m.k. 10% og líklega meira en 20%. Enn fremur bentu líkanaspár til þess að heildarhlutfall frásogs í þörmum sé 26%.

Leynsni neratinibs *in vitro* er sýrustigsháð. Meðferðir sem hækka sýrustig í meltingarvegi geta dregið úr frásogi neratinibs og þar með minnkað altæka útsetningu.

Dreifing

Binding neratinib við plasmaprótein manna, þar með talið samgild binding við sermisalbúmín manna (HSA), var meiri en 98% og óháð prófaðri þéttni neratinibs. Neratinib bast aðallega við sermisalbúmín manna (HSA) og alpha-1 sýruglýkóprótein manna (AAG). Binding aðalumbrotsefnisins M6 við plasmaprótein manna var meiri en 99% og óháð prófaðri þéttni M6.

In vitro rannsóknir sýna að neratinib er hvarfefni fyrir P-glýkóprótein (P-gp) (sjá kafla 4.2, 4.3, 4.4 og 4.5) og viðnámsprótein brjóstakrabbameins. *In vitro* rannsóknir sýndu að neratinib og aðalumbrotsefni þess, M6, eru ekki hvarfefni upptökuflutningspróteina í lifur (OATP1B1*1a og OATP1B3) við viðeigandi klíniska þéttni.

Umbrot

Neratinib umbrotnar aðallega í frymisögnum lifrar af CYP3A4 og að minna leyti af flavinmónóoxýgenasa (FMO).

Bráðabirgðasnið fyrir umbrot í plasma hjá mönnum gefur til kynna að eftir inntöku gangist neratinib undir oxunarsundrun með CYP3A4. Umbrotsefni sem koma við sögu eru m.a. neratinib píridín N-oxíð (M3), N-desmetýl neratinib (M6), neratinib dímetýlamín N-oxíð (M7) og leifar hýdroxýl neratinib N-oxíðs og neratinib bis-N-oxíð (M11). Útsetning í plasma er að megin hluta vegna neratinibs og af umbrotsefnum í blóði (M2, M3, M6, M7 og M11) eru engin meira en 8% af neratinibi auk heildarútsetningar umbrotsefnis eftir inntöku neratinibs. Ubrotsefnin neratinibs, M3, M6, M7 og M11 voru sambærilega öflug og neratinib annaðhvort í *in vitro* ensímgreiningu (binding assays) eða frumugreiningu á móti frumum sem tjáðu ERBB1, ERBB2 (HER2) og ERBB4. Samkvæmt útsetningu við jafnvægi er meirihluti lyfjafræðilegrar verkunar (73%) fyrir tilstilli neratinibs, 20% fyrir tilstilli útsetningar fyrir M6, 6% fyrir tilstilli M3 og óverulegur hluti (<1%) fyrir tilstilli M7 og M11 samkvæmt flatarmáli undir ferli.

Brotthvarf:

Eftir stakan skammt af neratinibi, var meðal plasmahelmingunartími neratinibs vera 17 klst. hjá sjúklingum.

Útskilnaður neratinibs úr líkamanum er aðallega með saur

Eftir staka 240 mg gjöf af geislamerktu neratinibi mixtúru, voru 95,5% og 0,96% af gefnum skammti endurheimt í saur eða þvagi, í þeirri röð.

Útskilnaðurinn var hraður og meirihlutinn af skammtinum endurheimtist í saur innan 48 klukkustunda og var 96,5% af heildargeislavirkni (61%) endurheimt innan 96 klst. og 98% endurheimt í úrgangsefnum.

Óbreytt neratinib var það efni sem endurheimtist í mestu magni í úrgangsefnum, eða 62,1% af heildarskammti. Algengustu umbrotsefni í saur voru M6 (19,7% af gefnum skammti), en þar á eftir voru M2, M3 og M7, öll undir 10% af gefnum skammti.

Lyfjamilliverkanir

Áhrif CYP3A4-/P-gp-virkis á neratinib

Eftir gjöf 240 mg af neratinibi samhliða endurteknum 600 mg skömmtum af rifampicini, sem er öflugur CYP3A4-/P-gp-virkir, minnkaði útsetning fyrir neratinibi marktækt um 76% og 87% miðað við C_{max} og flatarmál undir ferli, í sömu röð, miðað við gjöf neratinibs eingöngu (sjá kafla 4.3 og 4.5).

Áhrif CYP3A4-/P-gp-hemils á neratinib

Samhliða gjöf staks 240 mg skammts af neratinibi til inntöku ásamt ketókónasóli (400 mg einu sinni á dag í 5 daga), sem er öflugur CYP3A4/P-gp-hemill, jók altæka útsetningu 3,2- og 4,8-falt fyrir C_{max} og flatarmál undir ferli, í sömu röð, miðað við gjöf neratinibs eingöngu.

Líkanaspár bentu til þess að samhliða gjöf staks 240 mg skammts af neratinibi til inntöku ásamt flúkónazóli (200 mg einu sinni á dag í 8 daga), sem er miðlungsöflugur CYP3A4-hemill, auki altæka útsetningu 1,3- og 1,7-falt fyrir C_{max} og flatarmál undir ferli miðað við gjöf neratinibs eingöngu.

Líkanaspár bentu til þess að samhliða gjöf staks 240 mg skammts af neratinibi til inntöku ásamt verapamili (120 mg tvisvar á dag í 8 daga), sem er miðlungsöflugur CYP3A4-/öflugur P-gp-hemill, auki altæka útsetningu 3,0- og 4,0-falt fyrir C_{max} og flatarmál undir ferli miðað við gjöf neratinibs eingöngu (sjá kafla 4.2, 4.4 og 4.5).

Áhrif magasýrustigsbreytiefna á neratinib

Hjá heilbrigðum sjálfbóðaliðum leiddi samhliða gjöf lansoprazols eða ranitidins (1x300 mg) með stökum 240 mg skammti af neratinibi til um 70% eða 50% minnkunar á útsetningu fyrir neratinibi, í þeirri röð. Milliverkanir ranitidins á AUC neratinibs minnkuðu um 25% með því að dreifa gjöf ranitidins (2x150 mg) 2 klukkustundum eftir gjöf neratinibs (sjá kafla 4.2, 4.4 og 4.5).

Áhrif annarra meðferða á neratinib

Engar augljósar klínískt marktækar lyfjamilliverkanir sáust fyrir neratinib þegar það var gefið samhliða capecitabíni, paclitaxeli, trastuzumabi, vínorelbíni eða lyfjum við niðurgangi (lóperamíði) (sjá kafla 4.5).

Áhrif neratinibs á CYP-hvarfefni

Neratinib og umbrotsefnið M6 voru ekki öflugir beinir hemlar CYP1A2, 2A6, 2B6, 2C8, 2C9, 2D6 eða 3A4 og ekki er búist við neinni tímaháðri hömlun.

Neratinib virkjaði ekki CYP1A2, 2B6, 2C9 eða 3A4.

Áhrif neratinibs á flutningsprótein

Ekki sást klínískt marktæk hömlun BSEP útstreymisflutnings hjá mönnum *in vitro*, með IC50 gildi skráð sem >10 µM. Neratinib við 10 µM virtist hamlar BCRP útstreymisflutningi sem gæti haft klínískt vægi í meltingarvegi (sjá kafla 4.5).

Í *in vitro* rannsóknum var neratinib hemill á útstreymisflutning P-glýkópróteins (P-gp) og var það enn frekar staðfest í klínískri rannsókn. Margir 240 mg skammtar af neratinibi til inntöku auka útsetningu fyrir digoxini (54% og 32% aukning á Cmax og flatarmáli undir ferli, í sömu röð) án áhrifa á nýrnaúthreinsun (sjá kafla 4.4 og 4.5).

Neratinib hafði engin hindrandi áhrif í för með sér fyrir upptökupróteinin, OATP1B1*1a, OATP1B3, OAT1, OAT3 og OCT2, skráð IC50 gildi voru > 10 µM. Neratinib hafði hindrandi áhrif í OCT1 upptökuprótein, með IC50 gildið 2.9 µM.

Sérstakir hópar

Skert nýrnastarfsemi

Rannsóknir á lyfjahvörfum hjá sjúklingum með skerta nýrnastarfsemi eða í skilun (dialysis) hafa ekki verið gerðar. Þýðisgreining á lyfjahvarfalíkani sýndi að kreatínínúthreinsun útskýrði ekki mismuninn á milli sjúklinga. Þess vegna er ekki mælt með skammtaaðlögun hjá sjúklingum með vægt skerta eða miðlungi skerta nýrnastarfsemi (sjá kafla 4.2 og 4.4).

Skert lifrastarfsemi

Umbrot neratiniba er aðallega í lifur. Úthreinsun neratinibs minnkaði um 36% og útsetning fyrir neratinibi jókst u.þ.b. þrefalt hjá sjúklingum með alvarlega skerta lifrastarfsemi (Child Pugh flokk C) án krabbameins samanborið við heilbrigða sjálfbóðaliða (sjá kafla 4.2 og 4.3).

5.3 Forklínískar upplýsingar

Aukaverkanir sem ekki komu fram í klínískum rannsóknum en sáust hjá dýrum við útsetningu sem var sambærilegri þeirri sem fram kom við klíníska útsetningu og skipta hugsanlega máli við klíníska notkun, voru sem hér segir:

Krabbameinsvaldandi áhrif, framköllun stökkbreytinga

Nerlynx olli hvorki litningaskemmdum né stökkbreytingum skv. stöðluðum rannsóknum á eiturverkunum á erfðaeefni.

Umbrotsefni neratinibs M3, M6, M7 og M11 voru einnig neikvæð skv. stöðluðum rannsóknum á eiturverkunum á erfðaeefni.

Sex mánaða rannsókn á krabbameinsvaldandi áhrifum var gerð hjá Tg.rasH2 erfðabreyttum músum og sýndi engin merki hugsanleg krabbameinsvaldandi áhrif.

Eiturverkanir á æxlun

Í forklínískum rannsóknum á kaninum fundust engin áhrif á þörun eða getnað dýranna en fósturdauði og vansköpun fósturs (t.d. kúpt höfuð, þensla heilahola, vansköpuð hausamót að framan og ofstækkun hausamóta að framan og/eða aftan) sást við lyfjaskammta sem ætla má að séu klínískt viðeigandi.

Mat á áhættu fyrir lífríkið

Rannsóknir varðandi mat á áhættu fyrir lífríkið hafa sýnt að neratinib getur greinilega verið þrávirkt, safnast upp í lífverum og haft eituráhrif á umhverfið (sjá kafla 6.6).

6. LYFJAGERÐARFRÆÐILEGAR UPPLÝSINGAR

6.1 Hjálparefni

Töflukjarni

Mannitol-E421

Örkristallaður sellulósi

Krosspóvídón

Póvídón

Kísill, vatnsfrí kísilkvoða

Magnesíumsterat

Töfluhúð

Pólývinýl alkóhól

Títandíoxíð (E171)

Makrógól

Talkúm

Rautt járnnoxíð (E172)

6.2 Ósamrýmanleiki

Á ekki við.

6.3 Geymslupól

3 ár.

6.4 Sérstakar varúðarreglur við geymslu

Geymið glasið vel lokað til varnar gegn raka.

Ekki þarf að geyma lyfið við sérstök hitaskilyrði.

6.5 Gerð fláts og innihald

60 ml hvítt háþéttipólýetýlen (HDPE) kringlótt glas með pólýpropýlen barnaöryggisloki og málmþynnuinnsigli.

Í hverju glasi með töflunum er HDPE rakadrægt hylki með 1 g kísilgels.

Hvert glas inniheldur 180 töflur.

6.6 Sérstakar varúðarráðstafanir við förgun

Þetta lyf getur skapað hættu fyrir umhverfið (sjá kafla 5.3).

Farga skal öllum lyfjaleifum og/eða úrgangi í samræmi við gildandi reglur á hverjum stað.

7. MARKAÐSLEYFISHAFI

PIERRE FABRE MEDICAMENT
Les Cauquillous
81500 Lavaur
Frakkland

8. MARKAÐSLEYFISNÚMER

EU/1/18/1311/001

**9. DAGSETNING FYRSTU ÚTGÁFU MARKAÐSLEYFIS/ENDURNÝJUNAR
MARKAÐSLEYFIS**

Dagsetning fyrstu útgáfu markaðsleyfis: 31. ágúst 2018.
Nýjasta dagsetning endurnýjunar markaðsleyfis: 26. maí 2023

10. DAGSETNING ENDURSKOÐUNAR TEXTANS

Ítarlegar upplýsingar um lyfið eru birtar á vef Lyfjastofnunar Evrópu <https://www.ema.europa.eu>.

VIÐAUKI II

- A. FRAMLEIÐENDUR SEM ERU ÁBYRGIR FYRIR
LOKASAMÞYKKT**
- B. FORSENDUR FYRIR EÐA TAKMARKANIR Á AFGREIÐSLU OG
NOTKUN**
- C. AÐRAR FORSENDUR OG SKILYRÐI MARKAÐSLEYFIS**
- D. FORSENDUR EÐA TAKMARKANIR ER VARÐA ÖRYGGI OG
VERKUN VIÐ NOTKUN LYFSINS**

A. FRAMLEIÐENDUR SEM ERU ÁBYRGIR FYRIR LOKASAMÞYKKT

Heiti og heimilisfang framleiðenda sem eru ábyrgir fyrir lokasamþykkt

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

B. FORSENDUR FYRIR EÐA TAKMARKANIR Á AFGREIÐSLU OG NOTKUN

Ávísun lyfsins er háð sérstökum takmörkunum (sjá viðauka I: Samantekt á eiginleikum lyfs, kafla 4.2).

C. AÐRAR FORSENDUR OG SKILYRÐI MARKAÐSLEYFIS

- **Samantektir um öryggi lyfsins (PSUR)**

Skilyrði um hvernig leggja skal fram samantektir um öryggi lyfsins koma fram í lista yfir viðmiðunardagsetningar Evrópusambandsins (EURD-lista) sem gerð er krafa um í grein 107c(7) í tilskipun 2001/83/EB og öllum síðari uppfærslum sem birtar eru í evrópsku lyfjavefgáttinni.

D. FORSENDUR EÐA TAKMARKANIR ER VARÐA ÖRYGGI OG VERKUN VIÐ NOTKUN LYFSINS

- **Áætlun um áhættustjórnun**

Markaðsleyfishafi skal sinna lyfjagátaraðgerðum sem krafist er, sem og öðrum ráðstöfunum eins og fram kemur í áætlun um áhættustjórnun í kafla 1.8.2 í markaðsleyfinu og öllum uppfærslum á áætlun um áhættustjórnun sem ákveðnar verða.

Leggja skal fram uppfærða áætlun um áhættustjórnun:

- Að beiðni Lyfjastofnunar Evrópu;
- Þegar áhættustjórnunarkerfinu er breytt, sérstaklega ef það gerist í kjölfar þess að nýjar upplýsingar berast sem geta leitt til mikilvægra breytinga á hlutfalli ávinnings/áhættu eða vegna þess að mikilvægur áfangi (tengdur lyfjagát eða lágmörkun áhættu) næst.

- **Viðbótaraðgerðir til að lágmarka áhættu**

Áður en Nerlynx er sett á markað í hverju aðildarríki fyrir sig verður markaðsleyfishafi að vera samþykktur lögbæru yfirvaldi á hverjum stað um innihald og snið á öllum fræðsluþáttum, þ.m.t. samskiptaleiðum, verklagsreglum dreifingar og öllum öðrum þáttum sem viðkoma fræðslunni.

Markaðsleyfishafi skal tryggja að í sérhverju aðildarríki þar sem Nerlynx er markaðssett ætti allir heilbrigðisstarfsmenn sem koma til með að ávísa og afgreiða Nerlynx, ásamt öllum sjúklingun/þeim sem annast um þá sem gert er ráð fyrir að muni nota Nerlynx, að hafa aðgang að/ fá eftirfarandi fræðsluefni:

- Fræðsluefni fyrir lækna (handbók)
- UPPLÝSINGAR FYRIR SJÚKLINGA

Fræðsluefni lækna ætti að innihalda

- Samantekt á eiginleikum lyfs
- Leiðbeiningar fyrir heilbrigðisstarfsmenn
- Fræðsluefni fyrir sjúklinga
 - **Leiðbeiningar fyrir heilbrigðisstarfsmenn** eiga að innihalda eftirfarandi:
- Heiti lyfs, virkt efni og viðurkenndar ábendingar fyrir notkun lyfsins
- Viðeigandi upplýsingar varðandi öryggi og aukaverkanir t.d. eiturverkun á meltingarfæri (niðurgangur), (t.d. alvarleiki, stig aukaverkunar, tíðni, hvenær búast má við að aukaverkun komi fram, hve lengi aukaverkun vari og hvenær búast má við að aukaverkun gangi til baka, eftir því sem við á)
- Upplýsingar um hverjir eru í mestri áhættu hvað öryggi varðar
- Lykilskilaboð varðandi ráðgjöf við sjúklinga um hvernig best er að koma í veg fyrir og halda í lágmarki eiturverkun á meltingarfæri með viðeigandi vöktun og aðgerðum:
 - fyrirbyggjandi meðferð með lyfi sem kemur í veg fyrir niðurgang
 - breyting á mataræði
 - skammtaaðlögun (með leiðbeiningum um hvernig á að breyta skömmtum)/ að hætta meðferð
- Mikilvægi þess að afhenda sjúklingi/þeim sem annast hann fræðsluefnið í lok ráðgjafar
- Nefna mikilvægi þess að tilkynna aukaverkanir
 - **Fræðsluefni fyrir sjúklinga:**

Upplýsingaefni fyrir sjúklinga ætti að innihalda:

- Upplýsingabækling fyrir sjúkling
- Leiðbeiningar um meðferð fyrir sjúkling/þann sem annast hann
- „Dagbók fyrir meðferðina mína“

Leiðarvísir sjúklings/þess sem annast hann á að innihalda eftirfarandi lykilskilaboð (á máli leikmanns)

- Heiti lyfs, virkt innihaldsefni og viðurkenndar ábendingar fyrir notkun lyfsins
- Viðeigandi upplýsingar um eiturverkun á meltingarfæri (niðurgang) (t.d. lista upp sjúkdómsteikn og einkenni (alvarleiki, stig aukaverkunar, tíðni, hvenær búast má við að aukaverkun komi fram, hve lengi aukaverkun vari og hvenær búast má við að aukaverkun gangi til baka))
- Lykilupplýsingar um hvernig koma má í veg fyrir og halda í lágmarki eiturverkun á meltingarfæri með viðeigandi vöktun (með tilvísun í meðferðardagbók) og aðgerðir:
 - fyrirbyggjandi meðferð með lyfi sem kemur í veg fyrir niðurgang
 - breyting á mataræði
 - hvenær á að gera lækni viðvart og mikilvægi þess fyrir frekari aðlögun meðferðar
- Nefna mikilvægi þess að lesa fylgiseðil
- Nefna mikilvægi þess tilkynna um allar aukaverkanir.

VIÐAUKI III
ÁLETRANIR OG FYLGISEDILL

A. ÁLETRANIR

UPPLÝSINGAR SEM EIGA AÐ KOMA FRAM Á YTRI UMBÚÐUM OG INNRI UMBÚÐUM
ASKJA OG GLAS

1. HEITI LYFS

Nerlynx 40 mg filmhúðaðar töflur
neratinib

2. VIRK(T) EFNI

Hver filmhúðuð tafla inniheldur neratinib maleat sem samsvarar 40 mg neratinibs

3. HJÁLPAREFNI

4. LYFJAFORM OG INNIHALD

180 töflur

5. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF OG ÍKOMULEIÐ

Lesið fylgiseðilinn fyrir notkun.
Til inntöku.

**6. SÉRSTÖK VARNADARORÐ UM AÐ LYFIÐ SKULI GEYMT ÞAR SEM BÖRN
HVORKI NÁ TIL NÉ SJÁ**

Geymið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

7. ÖNNUR SÉRSTÖK VARNADARORÐ, EF MEÐ ÞARF

Ekki má gleypa þurrkefnið.

8. FYRNINGARDAGSETNING

EXP

9. SÉRSTÖK GEYMSLUSKILYRÐI

Geymið glasið vel lokað til varnar gegn raka.

10. SÉRSTAKAR VARÚÐARRÁÐSTAFANIR VIÐ FÖRGUN LYFJALEIFA EÐA ÚRGANGS VEGNA LYFSINS ÞAR SEM VIÐ Á

Farga skal öllum lyfjaleifum og/eða úrgangi í samræmi við gildandi reglur á hverjum stað.

11. NAFN OG HEIMILISFANG MARKAÐSLEYFISHAFA

PIERRE FABRE MEDICAMENT
Les Cauquillous
81500 Lavaur
Frakkland

12. MARKAÐSLEYFISNÚMER

EU/1/18/1311/001

13. LOTUNÚMER

Lot

14. AFGREIÐSLUTILHÖGUN

15. NOTKUNARLEIÐBEININGAR

16. UPPLÝSINGAR MEÐ BLINDRALETRI

Askja:

nerlynx 40 mg

17. EINKVÆMT AUÐKENNI – TVÍVÍTT STRIKAMERKI

Askja:

Á pakkningunni er tvívítt strikamerki með einkvæmu auðkenni.

18. EINKVÆMT AUÐKENNI – UPPLÝSINGAR SEM FÓLK GETUR LESIÐ

Askja:

PC
SN
NN

B. FYLGISEÐILL

Fylgiseðill: Upplýsingar fyrir sjúkling

Nerlynx 40 mg filmuhúðaðar töflur neratinib

Lesið allan fylgiseðilinn vandlega áður en byrjað er að nota lyfið. Í honum eru mikilvægar upplýsingar.

- Geymið fylgiseðilinn. Nauðsynlegt getur verið að lesa hann síðar.
- Leitið til læknisins eða lyfjafræðings ef þörf er á frekari upplýsingum.
- Þessu lyfi hefur verið ávísað til persónulegra nota. Ekki má gefa það öðrum. Það getur valdið þeim skaða, jafnvel þótt um sömu sjúkdómseinkenni sé að ræða.
- Látið lækinn eða lyfjafræðing vita um allar aukaverkanir. Þetta gildir einnig um aukaverkanir sem ekki er minnst á í þessum fylgiseðli. Sjá kafla 4.

Í fylgiseðlinum eru eftirfarandi kaflar:

1. Upplýsingar um Nerlynx og við hverju það er notað
2. Áður en byrjað er að nota Nerlynx
3. Hvernig nota á Nerlynx
4. Hugsanlegar aukaverkanir
5. Hvernig geyma á Nerlynx
6. Þakkingar og aðrar upplýsingar

1. Upplýsingar um Nerlynx og við hverju það er notað

Hvað Nerlynx er

Nerlynx inniheldur virka efnið neratinib. Það tilheyrir lyfjaflokki sem kallast próteínkínasahemlar og eru notaðir til að stöðva krabbameinsfrumur og meðhöndla brjóstakrabbamein

Við hverju Nerlynx er notað

Nerlynx er notað hjá sjúklingum sem eru með brjóstakrabbamein á byrjunarstigi sem:

- er hormónaviðtaka-jákvætt (HR-jákvætt) og með yfirtjáningu/mögnun á manna húðþekjувaxtarþáttaviðtaka 2 (HER2) (HER2-jákvætt), og
- hafa áður fengið meðferð sem byggðist á trastuzumabi sem lauk fyrir minna en einu ári.

HER2-viðtakinn er prótein sem finna má á yfirborði fruma í líkamanum. Það hjálpar til við stjórnun vaxtar heilbrigðra fruma í brjóstunum. Í brjóstakrabbameini með yfirtjáningu/mögnun á HER2 hafa krabbameinsfrumurnar aukið magn HER2-viðtaka á yfirborðinu. Þetta leiðir til þess að krabbameinsfrumurnar skipta sér og vaxa hraðar.

Hormónaviðtakar eru einnig prótein sem tjáð eru inni í frumum tiltekinna vefja. Estrógen og prógesterón bindast þessum próteinum og stýra frumuvirkni. Í HER-jákvæðu brjóstakrabbameini getur estrógen og/eða prógesterón aukið skiptingu og vöxt æxlisfrumna.

Áður en Nerlynx er notað verður krabbameinið að vera prófað til að sýna að það er HR-jákvætt og með yfirtjáningu/mögnun á HER2. Þú verður einnig að hafa áður fengið meðferð sem byggðist á trastuzumabi.

Hvernig Nerlynx virkar

Nerlynx virkar með því að loka fyrir HER2-viðtakana á krabbameinsfrumunum. Þetta hjálpar til við að stöðva frumurnar í því að skipta sér og fjölga sér.

2. Áður en byrjað er að nota Nerlynx

Ekki má nota Nerlynx

- ef um er að ræða ofnæmi fyrir neratinib eða einhverju öðru innihaldsefni lyfsins (talin upp í kafla 6).
- ef þú ert með alvarlegan lifrarsjúkdóm (sem samsvarar flokki C á Child-Pugh kvarða),
- ef þú tekur lyf sem hafa öflug örvandi áhrif á lifrarensím (CYP3A4) og/eða flutningsprótein (P-gp) eins og:
 - rifampicin (lyf gegn berklum),
 - karbamazepín eða fenytoín (lyf gegn flogum),
 - jóhannesarjurt (jurtalyf gegn þunglyndi).

Varnaðarorð og varúðarreglur

Talaðu við lækinn eða lyfjafræðing áður en þú tekur Nerlynx.

Þú þarft að taka stemmandi lyf þegar þú byrjar að taka Nerlynx.

Nerlynx getur valdið niðurgangi í upphafi meðferðarinnar. Þessi einkenni geta komið fyrir oft en einu sinni. Þú skalt taka stemmandi lyf samkvæmt ráðleggingum læknis til að niðurgangurinn verði ekki alvarlegur og til að koma í veg fyrir vökvatap á meðan á meðferð með Nerlynx stendur. Hugsanlega þarf að gera breytingar á mataræði (þar á meðal aðlaga vökvainntöku) og breyta skömmtum Nerlynx til að hafa stjórn á niðurgangi.

Próf og skoðanir vegna lifrervandamála

Nerlynx getur valdið breytingum á starfsemi lifrar – þær koma fram í blóðprufum. Læknirinn mun taka blóðprufur fyrir og meðan á meðferðinni með Nerlynx stendur. Læknirinn mun stöðva meðferð með Nerlynx ef lifrarprófin sýna alvarleg vandamál.

Læknirinn þarf að fylgjast náið með þér ef:

- þú ert með skerta nýrnastarfsemi
- þú ert með langvinna meltingarfærakvilla
- þú ert með hjartakvilla eða með sögu um hjartasjúkdóm
- þú ert með húð- og húðbeðssjúkdóma.

Aldraðir:

Læknirinn þarf að fylgjast náið með þér ef þú ert 65 ára eða eldri.

Börn og unglingar

Notið ekki handa börnum og unglingum undir 18 ára aldri. Öryggi Nerlynx og verkun þess hafa ekki verið rannsökuð í þessum aldurshópi.

Notkun annarra lyfja samhliða Nerlynx

Látið lækinn eða lyfjafræðing vita um öll önnur lyf sem eru notuð, hafa nýlega verið notuð eða kynnu að verða notuð. Verkun og/eða öryggi Nerlynx og/eða annarra lyfja kann að breytast við samhliða notkun. Þetta er vegna þess að Nerlynx getur haft áhrif á hvernig sum önnur lyf virka. Einnig geta sum önnur lyf haft áhrif á verkun Nerlynx.

Í sumum tilvikum getur læknirinn breytt skömmtum eða haft nánara eftirlit með þér.

Láttu lækinn eða lyfjafræðing vita, einkum ef þú notar eftirfarandi lyf:

- rifampicin - lyf gegn berklum
- karbamazepín, fenobarbítal, fenytoín eða primidone - lyf gegn flogum
- jóhannesarjurt - jurtalyf gegn þunglyndi
- ketoconazole, voriconazole, itraconazole eða fluconazol - lyf gegn sveppasýkingum
- erytromycin, klaritromycin, troleandomycin eða ciprofloxacín - lyf gegn bakteríusýkingum
- próteasahamlar – (svo sem ritonavír, lopinavír, saquinavír, nelfinavír, atazanavír, indinavír, efavirenz, etravirín) eða lyf sem notuð eru samhliða and-retróveirumeðferð við HIV-sýkingu (cobicistat) - lyf gegn vírussýkingum
- nefazodone – lyf gegn þunglyndi

- diltiazem eða verapamil – lyf gegn háþrýstingi og brjóstverk
- bosentan – lyf notað við háum blóðþrýstingi í lungnaslagæðum
- dabigatran eða digoxin - lyf vegna hjartakvilla
- statínlyf (svo sem rosuvastatin) – lyf við kólesterólhækkun
- doxamethasone – bólgueyðandi lyf (barksteri)
- colchicine – bólgueyðandi lyf notað við þvagsýrugigt
- irinotecan – lyf við krabbameini í ristli eða endaparmi
- sulfasalazine – þarmabólgueyðandi lyf
- cyclosporine, everolimus, sirolimus og tacrolimus – ónæmisbælandi lyf
- fluvoxamine – lyf notað við þunglyndi og árattu-þráhyggjukvillum
- lyf vegna magavandamála:
 - prótónupumpuheimlar (PPI) eru ekki ráðlagðir (svo sem lansoprazole, omeprazole)
 - „H2-viðtakablokkar“ (svo sem ranitidin). Taka skal Nerlynx a.m.k. 2 klukkustundum fyrir eða 10 klukkustundum eftir inntöku H2-viðtakablokka.
 - sýrubindandi lyf. Hafa skal a.m.k. 3 klst. bil á milli töku Nerlynx og þessara lyfja.

Ef þú ert ekki viss um hvort eitthvað af framangreindu eigi við um þig skaltu leita ráða hjá læknum eða lyfjafræðingi áður en byrjað er að taka Nerlynx.

Nerlynx með mat og drykk

Ekki borða greipaldín eða granatepli á meðan þú tekur Nerlynx – þetta á við um að borða ávextina, drekka safu þeirra eða fæðubótarefni sem gæti innihaldið þá. Þetta er vegna þess að ávextirnir geta víxlverkað við Nerlynx og haft áhrif á hvernig lyfið virkar.

Meðganga

Ef þú ert þunguð mun lækinn meta hugsanlegan ávinning fyrir þig og hættuna fyrir fósttrið áður en þér er gefið þetta lyf. Ef þú verður þunguð á meðan á töku lyfsins stendur mun lækinn meta hugsanlegan ávinning fyrir þig og hættuna fyrir fósttrið ef þú heldur áfram meðferð með þessu lyfi.

Getnaðarvarnir

Konur sem geta orðið barnshafandi verða að nota örugga getnaðarvörn, þar með taldar hindrunaraðferðir:

- meðan á töku Nerlynx stendur
- í einn mánuð eftir að meðferðinni er lokið.

Karlar verða að nota öruggar hindrunaraðferðir við getnaðarvarnir eins og smökk:

- meðan á töku Nerlynx stendur
- í þrjá mánuð eftir að meðferðinni lýkur.

Brjóstagið

Talaðu við lækinn áður en þú tekur Nerlynx ef þú ert með barn á brjósti eða hefur í hyggju að gefa brjóst vegna þess að ekki er vitað hvort lítið magn af þessu lyfi getur skilist út í brjóstamjólkina. Lækinn mun ræða við þig ávinning og áhættu af því að taka Nerlynx á þessum tíma.

Akstur og notkun véla

Nerlynx hefur lítil áhrif á hæfni til aksturs og notkunar véla. Aukaverkanir Nerlynx (til dæmis vessaþurrð og sundl sem stafa af niðurgangi, þreytu og yfirliði) geta haft áhrif á hvernig leyst er úr verkefnum sem krefjast dómgreindar, hreyfi- og vitsmunagetu.

3. Hvernig nota á Nerlynx

Notið lyfið alltaf eins og lækinn hefur sagt til um. Ef ekki er ljóst hvernig nota á lyfið skal leita upplýsinga hjá læknum eða lyfjafræðingi.

Hversu mikið Nerlynx skal taka

Ráðlagður skammtur af Nerlynx er 6 töflur einu sinni á dag (samalt 240 mg).

- Takið töflurnar með mat. Ekki mylja töflurnar eða leysa þær upp.
- Taktu allar töflurnar með vatni, u.þ.b. á sama tíma á hverjum degi, helst að morgni.

Meðferðartíminn er eitt ár.

Ef þú færð aukaverkanir breytir lækningin hugsanlega skammtinum, gerir hlé á meðferð eða stöðvar meðferðina alveg.

Þú þarft að taka stemmandi lyf þegar þú byrjar að taka Nerlynx.

Nerlynx getur valdið niðurgangi snemma í meðferðinni nema að tekið sé stemmandi lyf til þess koma í veg fyrir eða draga úr niðurgangi. Niðurgangur kemur yfirleitt fram snemma í meðferðinni með Nerlynx og getur verið alvarlegur og endurtekinn, og valdið vökvatapi. Læknirinn mun segja þér hvaða breytingar þú þarft að gera á mataræði og vökvainntöku.

- Byrjaðu að taka stemmandi lyf sem ávísað var af lækni með fyrsta skammti af Nerlynx.
- Læknirinn mun segja þér hvernig eigi að taka stemmandi lyf.
- Taktu stemmandi lyf fyrstu einn til tvo mánuði Nerlynx meðferðarinnar. Læknirinn mun segja þér hvort þú þurfir að halda áfram að taka stemmandi lyf eftir fyrstu tvo mánuðina til að stjórna niðurganginum.
- Læknirinn mun einnig segja þér hvort þú þurfir að breyta skammtinum af Nerlynx vegna niðurgangsins.

Ef þú tekur meira Nerlynx en mælt er fyrir um, skaltu strax hafa samband við lækni eða heilsugæslu. Hafðu lyfjapakkinguna með þér.

Meðal aukaverkana sem tengjast því að taka meira Nerlynx en mælt er fyrir um eru: niðurgangur, ógleði, uppköst og vessaburrð.

Ef gleymist að taka Nerlynx

- Ef þú gleymir skammti skaltu bíða til næsta dags áður en þú tekur næsta skammt.
- Ekki á að tvöfalda skammt til að bæta upp skammt sem gleymst hefur.

Ef hætt er að taka Nerlynx

- Ekki hætta að taka Nerlynx án þess að ræða við lækningu.

Leitið til læknisins eða lyfjafræðings ef þörf er á frekari upplýsingum um notkun lyfsins.

4. Hugsanlegar aukaverkanir

Eins og við á um öll lyf getur þetta lyf valdið aukaverkunum, en það gerist þó ekki hjá öllum. Eftirfarandi aukaverkanir gætu átt sér stað með þessu lyfi:

Niðurgangur

Nerlynx getur valdið niðurgangi (aukin tíðni hægðalosunar og/eða breytingar á áferð hægða) snemma í meðferðinni ef ekki eru tekin stemmandi lyf eða önnur niðurgangslýf til að koma í veg fyrir eða draga úr niðurgangi. Niðurgangurinn getur orðið alvarlegur og þú gætir átt við vökvatap að stríða. Sjá kafla 3 fyrir frekari upplýsingar um þau stemmandi lyf sem taka þarf samhliða Nerlynx.

Talaðu við lækningu ef:

- þú færð niðurgang sem lagast ekki - hann gæti rætt um hvernig eigi að ná stjórn á niðurganginum.
- þig svimar eða þú ert máttlaus vegna niðurgangs. Ef þú nærð ekki í lækningu þinn skaltu fara strax á sjúkrahús.

Lifrarvandamál

Nerlynx getur valdið breytingum í starfsemi lifrar - þær koma fram í blóðprufum. Verið getur að þú sért með eða sért ekki með merki eða einkenni um lifrarvandamál (t.d. gul húð og/eða augu, dökkt þvag eða ljósar hægðir). Læknirinn mun taka blóðprufur fyrir og meðan á meðferðinni með Nerlynx stendur. Læknirinn mun stöðva meðferð með Nerlynx ef lifrarprófin sýna alvarleg vandamál.

Aðrar aukaverkanir

Láttu lækninn eða lyfjafræðing vita ef þú tekur eftir eftirfarandi aukaverkunum:

Mjög algengar (geta komið fyrir hjá fleiri en 1 af hverjum 10 einstaklingum):

- niðurgangur
- magaverkur, ógleði, uppköst, lystarleysi
- bólga í munnslímhúð, þ.m.t. blöðrur eða sár í munni
- útbrot
- vöðvakippir eða krampar
- finnur fyrir mikilli þreytu

Algengar (geta komið fyrir hjá allt að 1 af hverjum 10 einstaklingum):

- sviðatilfinning við þvaglát, tíð þvaglát ásamt bráðri þörf á að hafa þvaglát (kunna að vera einkenni um þvagfærasýkingu)
- vessaþurrð
- yfirlið
- blóðnasir
- væg magaóþægindi (uppbemba, meltingarónot)
- munnþurrkur
- breytingar á lifrarprófum (hækkuð blóðgildi ensíma sem kallast alanínamínótransferasi og aspartatamínótransferasi)
- naglakvillar, þ.m.t. neglur klofna eða litabreytingar
- þurr húð, þ.m.t. sprungin húð
- breytingar í niðurstöðum á nýrnaprófi
- þyngdartap

Sjaldgæfar (geta komið fyrir hjá allt að 1 af hverjum 100 einstaklingum):

- nýrnabilun
- breytingar á niðurstöðum á lifrarprófi (þ.e. hækkað bílírúbín í blóði)

Láttu lækninn eða lyfjafræðing vita ef þú færð einhverjar ofangreindar aukaverkanir.

Tilkynning aukaverkana

Látið lækninn eða lyfjafræðing vita um allar aukaverkanir. Þetta gildir einnig um aukaverkanir sem ekki er minnst á í þessum fylgiseðli. Einnig er hægt að tilkynna aukaverkanir beint **samkvæmt fyrirkomulagi sem gildir í hverju landi fyrir sig**, sjá [Viðauka V](#). Með því að tilkynna aukaverkanir er hægt að hjálpa til við að auka upplýsingar um öryggi lyfsins.

5. Hvernig geyma á Nerlynx

Geymið lyfið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

Ekki skal nota lyfið eftir fyrningardagsetningu sem tilgreind er á öskjunni og á glasinu á eftir EXP. Fyrningardagsetning er síðasti dagur mánaðarins sem þar kemur fram.

Ekki þarf að geyma lyfið við sérstök hitaskilyrði.
Geymið glasið vel lokað til varnar gegn raka.

Ekki nota Nerlynx ef sýnileg eru einhver merki um skemmdir á pakkningunum eða merki eru um að átt hafi verið við þau (t.d. innra innsiglið er rofið).

Ekki má skola lyfjum niður í frárennslislagnir eða fleygja þeim með heimilissorpi. Leitið ráða í apóteki um hvernig heppilegast er að farga lyfjum sem hætt er að nota. Markmiðið er að vernda umhverfið.

6. Pakkningar og aðrar upplýsingar

Nerlynx inniheldur

- Virka efnið er neratinib. Hver filmuhúðuð tafla inniheldur neratinib maleat, sem samsvarar 40 mg neratinib.
- Önnur innihaldsefni eru:
 - Töflukjarni: mannítól (E421), örkristallaður sellulósi, krosspóvídón, póvídón, kvoðukísiltvíoxíð, magnesín sterat
 - Töfluhúðun: pólývinýl alkóhól, titandíoxíð (E171), makrógól, talkúm, rautt járnoxíð (E172)

Lýsing á útliti Nerlynx og pakkningastærðir

Filmuhúðaðar töflurnar eru rauðar og sporöskjulaga með „W104“ þrykkt á aðra hliðina en sléttar á hinni.

Nerlynx filmuhúðaðar töflur eru pakkaðar í hvítt, hringlaga glas úr háþéttipólýetýleni (HDPE) með pólýprópýlen barnaöryggisloki og innra málmþynnuinnsigli. Hvert glas inniheldur 180 filmuhúðaðar töflur.

Í hverju glasi með töflunum er HDPE rakadrægt þurrkhyli með 1 g af kísilgeli. Ekki má gleypa þurrkefnið. Geymið þurrkefnið í glasinu.

Markaðsleyfishafi

PIERRE FABRE MEDICAMENT
Les Cauquillous
81500 Lavaur
Frakkland

Framleiðandi

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

Þessi fylgiseðill var síðast uppfærður í

Upplýsingar sem hægt er að nálgast annars staðar

Ítarlegar upplýsingar um lyfið eru birtar á vef Lyfjastofnunar Evrópu: <https://www.ema.europa.eu>.
