

I PRIEDAS
PREPARATO CHARAKTERISTIKŲ SANTRAUKA

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

Nerlynx 40 mg plėvele dengtos tabletės

2. KOKYBINĖ IR KIEKYBINĖ SUDĖTIS

Kiekvienoje plėvele dengtoje tabletėje yra neratinibo maleato, kurio kiekis atitinka 40 mg neratinibo.

Visos pagalbinės medžiagos išvardytos 6.1 skyriuje.

3. FARMACINĖ FORMA

Plėvele dengta tabletė.

Ovali, raudona plėvele dengta tabletė, kurios vienoje pusėje įspaustas užrašas „W104“. Tabletės išmatavimai yra 10,5 x 4,3 mm, storis – 3,1 mm.

4. KLINIKINĖ INFORMACIJA

4.1 Terapinės indikacijos

Nerlynx skirtas tęstiniam adjuvantiniam gydymui suaugusiems pacientams, kuriems diagnozuotas ankstyvos stadijos krūties vėžys su hormonų receptorių raiška ir padidėjusia žmogaus epidermio augimo faktoriaus receptoriaus 2 (angl. *Human epidermal growth factor receptor 2*, HER2) ekspresija arba HER2 geno amplifikacija ir kurie prieš mažiau nei vienus metus užbaigė adjuvantinę trastuzumabo terapiją.

4.2 Dozavimas ir vartojimo metodas

Gydymą Nerlynx turi pradėti ir prižiūrėti gydytojas, turintis vaistinių preparatų nuo vėžio skyrimo patirties.

Dozavimas

Rekomenduojama Nerlynx dozė yra 240 mg (šešios 40 mg tabletės); geriama kartą per parą, nepertraukiamai vienus metus. Nerlynx reikia vartoti valgant, geriau – iš ryto. Pacientams reikia pradėti gydymą, praėjus ne daugiau kaip 1 metams po trastuzumabo terapijos užbaigimo.

Dozės keitimas dėl nepageidaujamų reakcijų

Nerlynx dozę rekomenduojama keisti atsižvelgiant į kiekvieno paciento saugumą ir į tai, kaip pacientas toleruoja gydymą šiuo vaistiniu preparatu. Kontroliuojant kai kurias nepageidaujamas reakcijas, gali tekti laikinai nutraukti gydymą ir (arba) sumažinti vaistinio preparato dozę, kaip parodyta 1-oje, 2-oje, 3-ioje ir 4-oje lentelėse.

Gydymas Nerlynx turi būti nutrauktas, jeigu:

- paciento būklė neatsistato iki su gydymu susijusio toksinio poveikio 0–1 laipsnio;
- pasireiškia toksinis poveikis, dėl kurio > 3 savaites atidėliojama pradėti gydymą arba
- pacientas netoleruoja 120 mg paros dozės.

Yra ir daugiau klinikinių aplinkybių, dėl kurių gali tekti pakoreguoti vaistinio preparato dozę pagal klinikines indikacijas (pvz., dėl netoleruojamo toksinio poveikio, nepraeinančių 2 laipsnio nepageidaujamų reakcijų ir kt.).

1 lentelė. Nerlynx dozės keitimas dėl nepageidaujamų reakcijų

Dozės lygis	Nerlynx dozė
Rekomenduojama pradinė dozė	240 mg per parą
Pirmą kartą sumažinta dozė	200 mg per parą
Antrą kartą sumažinta dozė	160 mg per parą
Trečią kartą sumažinta dozė	120 mg per parą

2 lentelė. Nerlynx dozės keitimas ir toksinio poveikio valdymas – bendras toksinis poveikis*

Toksinio poveikio sunkumas [†]	Veiksmas
3 laipsnis	Laikinais nutraukite gydymą Nerlynx, kol paciento būklė nepagerės iki ≤ 1 laipsnio toksinio poveikio arba per 3 savaites nuo gydymo nutraukimo neatsistatys iki pradinės būklės. Tada atnaujinkite gydymą artimiausia mažesne Nerlynx doze. Jeigu 3 laipsnio toksinis poveikis nesulpnėja per 3 savaites, visiškai nutraukite gydymą Nerlynx.
4 laipsnis	Visiškai nutraukite gydymą Nerlynx.

* Informaciją apie veiksmus, pasireiškus viduriavimui ir hepatotoksiniam poveikiui, rasite 3 ir 4 lentelėse.

[†] Pagal bendruosius nepageidaujamų reiškinų terminologijos kriterijus (angl. *common terminology criteria for adverse events*, CTCAE), 4.0 versija.

Dozės keitimas dėl viduriavimo

Siekiant sustabdyti viduriavimą, būtina teisingai vartoti vaistinius preparatus nuo viduriavimo, keisti mitybą ir atitinkamai pakeisti Nerlynx dozę. Gairės dėl Nerlynx dozių koregavimo esant viduriavimui pateiktos 3 lentelėje.

3 lentelė. Dozės keitimas dėl viduriavimo

Viduriavimo sunkumas*	Veiksmas
<ul style="list-style-type: none"> 1 laipsnio viduriavimas [tuštinamasi per parą < 4 kartus daugiau nei prieš pradedant gydymą] 2 laipsnio viduriavimas [tuštinamasi per parą 4–6 kartus daugiau nei prieš pradedant gydymą], trunkantis < 5 paras. 3 laipsnio viduriavimas [tuštinamasi per parą ≥ 7 kartus daugiau nei prieš pradedant gydymą; išmatų nelaikymas; būtina hospitalizacija; apribotos galimybės pasirūpinti savimi kasdieniame gyvenime], trunkantis ≤ 2 paras. 	<ul style="list-style-type: none"> Pakoreguokite gydymą vaistiniais preparatais nuo viduriavimo. Pakeiskite paciento mitybą. Siekiant išvengti dehidratacijos, kasdien reikia išgerti maždaug 2 l skysčių. Viduriavimui sumažėjus iki ≤ 1 laipsnio arba atsistačius pradinei būklei, reikia įvertinti galimybę vėl pradėti viduriavimo profilaktiką ir prireikus vaistinį preparatą nuo viduriavimo vartoti kaskart, kai toliau bus vartojamas Nerlynx (žr. 4.4 skyrių).

Viduriavimo sunkumas*	Veiksmas
<ul style="list-style-type: none"> Bet kurio laipsnio su komplikacijomis[†]. 2 laipsnio viduriavimas, trunkantis 5 paras ar ilgiau[‡]. 3 laipsnio viduriavimas, trunkantis nuo 2 parų iki 3 savaičių[‡]. 	<ul style="list-style-type: none"> Pertraukite gydymą Nerlynx. Pakeiskite paciento mitybą. Siekiant išvengti dehidratacijos, kasdien reikia išgerti maždaug 2 l skysčių. Jeigu viduriavimas sumažėja iki ≤ 1 laipsnio per savaitę ar trumpesnį laikotarpį, reikia atnaujinti gydymą tokia pat Nerlynx doze. Jeigu viduriavimas sumažėja iki ≤ 1 laipsnio per daugiau kaip savaitę, reikia atnaujinti gydymą mažesne Nerlynx doze (žr. 1 lentelę). Viduriavimui sumažėjus iki ≤ 1 laipsnio arba atsistačius pradinei būklei, reikia įvertinti galimybę vėl pradėti viduriavimo profilaktiką ir prireikus vaistinį preparatą nuo viduriavimo vartoti kaskart, kai toliau bus vartojamas Nerlynx (žr. 4.4 skyrių). Jeigu 3 laipsnio viduriavimas nemažėja ilgiau kaip 3 savaites, gydymą Nerlynx reikia visiškai nutraukti.
<ul style="list-style-type: none"> 4 laipsnio viduriavimas [grėsmę gyvybei keliantys padariniai; būtina skubi intervencija]. 	<ul style="list-style-type: none"> Visiškai nutraukite gydymą Nerlynx.
<ul style="list-style-type: none"> Vartojant 120 mg per parą, atsinaujina 2 arba aukštesnio laipsnio viduriavimas. 	<ul style="list-style-type: none"> Visiškai nutraukite gydymą Nerlynx.

* Pagal CTCAE 4.0 versiją.

[†] Komplikacijos – tai dehidratacija, karščiavimas, hipotenzija, inkstų nepakankamumas arba 3 ar 4 laipsnio neutropenija.

[‡] Nepaisant taikomos optimalios medicininės terapijos.

Dozės keitimas dėl hepatotoksiškumo

Gairės dėl Nerlynx dozių koregavimo esant toksiniam poveikiui kepenims pateiktos 4 lentelėje (žr. 4.4 skyrių).

4 lentelė. Dozės keitimas dėl hepatotoksiškumo

Hepatotoksiškumo sunkumas*	Veiksmas
<ul style="list-style-type: none"> 3 laipsnio ALT aktyvumo padidėjimas ($>5-20 \times$ VNR) ARBA <ul style="list-style-type: none"> 3 laipsnio bilirubino kiekio padidėjimas ($>3-10 \times$ VNR) 	<ul style="list-style-type: none"> Nutraukite gydymą Nerlynx, kol būklė atsistatys iki ≤ 1 laipsnio. Įvertinkite kitas galimas priežastis. Atnaujinkite gydymą artimiausia mažesne Nerlynx doze, jeigu paciento būklė iki ≤ 1 laipsnio atsistato per 3 savaites. Jeigu ALT aktyvumas arba bilirubino kiekis vėl padidėja iki 3 laipsnio, nepaisant vieną kartą sumažintos dozės, visiškai nutraukite gydymą Nerlynx. Jeigu 3 laipsnio hepatotoksiškumas nemažėja ilgiau kaip 3 savaites, gydymą Nerlynx reikia visiškai nutraukti.
<ul style="list-style-type: none"> 4 laipsnio ALT aktyvumo padidėjimas ($>20 \times$ VNR) ARBA <ul style="list-style-type: none"> 4 laipsnio bilirubino kiekio padidėjimas ($>10 \times$ VNR) 	<ul style="list-style-type: none"> Visiškai nutraukite gydymą Nerlynx. Įvertinkite kitas galimas priežastis.

VNR – viršutinė normos riba; ALT – alaninaminotransferazė.

* Pagal CTCAE 4.0 versiją.

Praleista dozė

Praleistos dozės negalima pakeisti kita vaistinio preparato doze; atnaujinus gydymą, reikia išgerti kitą numatytą paros dozę (žr. 4.9 skyrių).

Greipfrutai ir granatai

Neratinibo vartoti kartu su greipfrutais ar granatais arba greipfrutų ar granatų sultimis nerekomenduojama (žr. 4.4 ir 4.5 skyrius).

CYP3A4/P-gp inhibitorių vartojimas

Jeigu inhibitorių būtina vartoti, sumažinkite Nerlynx dozę:

- iki 40 mg (vienos 40 mg tabletės) ir ją reikia vartoti kartą per parą kartu su stipriu CYP3A4/P-gp inhibitoriumi;
- iki 40 mg (vienos tabletės) ir ją reikia vartoti kartą per parą kartu su vidutinio stiprumo CYP3A4/P-gp inhibitoriumi. Jei gerai toleruojama, padidinkite iki 80 mg ne mažiau kaip 1 savaitę, tuomet iki 120 mg ne mažiau kaip 1 savaitę ir iki 160 mg kaip didžiausios paros dozės. Pacientą reikia atidžiai stebėti, ypač poveikį virškinimo traktui, įskaitant viduriavimą ir hepatotoksiškumą.

Nustojus vartoti stiprų ar vidutinio stiprumo CYP3A4/P-gp inhibitorių, vėl reikia pradėti vartoti ankstesnę Nerlynx 240 mg dozę (žr. 4.4, 4.5 ir 5.2 skyrius).

H₂ receptorių blokatoriai ir antacidiniai vaistiniai preparatai

Jei vartojami H₂ receptorių blokatoriai, Nerlynx reikia vartoti ne mažiau kaip 2 valandas prieš arba 10 valandų po H₂ receptorių blokatoriaus pavartojimo. Nerlynx ir antacidinių vaistinių preparatų reikia vartoti darant bent 3 valandų pertrauką (žr. 4.4, 4.5 ir 5.2 skyrius).

Ypatingos populiacijos

Pacientai, kurių inkstų funkcija sutrikusi

Pacientams, kuriems yra lengvų ar vidutinio sunkumo inkstų funkcijos sutrikimų, skiriamos dozės koreguoti nebūtina. Nerlynx netirtas su pacientais, kuriems yra sunkių inkstų funkcijos sutrikimų, įskaitant pacientus, kuriems atliekama dializė. Gydyti šiuo vaistiniu preparatu nerekomenduojama pacientams, kuriems diagnozuotas sunkus inkstų funkcijos sutrikimas arba atliekama dializė (žr. 5.2 skyrių).

Pacientai, kurių kepenų funkcija sutrikusi

Pacientams, kuriems diagnozuotas A arba B klasės pagal *Child-Pugh* klasifikaciją (lengvas arba vidutinio sunkumo) kepenų funkcijos sutrikimas, nereikia koreguoti vaistinio preparato dozės (žr. 5.2 skyrių).

Senyvi pacientai

Koreguoti dozės nereikia. Duomenų apie ≥ 85 metų pacientus nėra.

Vaikų populiacija

Nerlynx nėra skirtas vaikams pagal krūties vėžio indikaciją.

Vartojimo metodas

Nerlynx skirtas vartoti per burną. Tabletę reikia nuryti visą, geriau užsigieriant vandeniu; jos negalima smulkinti arba tirpinti. Tabletę reikia vartoti valgio metu, geriau – iš ryto (žr. 5.2 skyrių).

4.3 Kontraindikacijos

Padidėjęs jautrumas veikliajai arba bet kuriai 6.1 skyriuje nurodytai pagalbinei medžiagai.

Negalima vartoti kartu su šiais vaistiniais preparatais, kurie yra stiprūs citochromo P450 izoformos CYP3A4/P-gp induktoriai, tokie kaip (žr. 4.5 ir 5.2 skyrius):

- karbamazepinu, fenitoinu (antiepilepsiniais vaistiniais preparatais);
- jonažolės (*Hypericum perforatum*) preparatais (augaliniais vaistiniais preparatais);
- rifamicinu (antimikobakteriniu vaistiniu preparatu).

Sunkus kepenų funkcijos sutrikimas (C klasė pagal *Child-Pugh* klasifikaciją) (žr. 5.2 skyrių).

4.4 Specialūs įspėjimai ir atsargumo priemonės

Viduriavimas

Gauta pranešimų apie viduriavimo atvejus vartojant Nerlynx (žr. 4.2 ir 4.8 skyrius). Viduriavimas gali būti stiprus ir sukelti dehidrataciją.

Paprastai pradėdama viduriuoti ankstyvame etape, pirmą arba antrą gydymo Nerlynx savaitę, ir viduriavimas gali kartotis.

Pacientams reikia nurodyti pradėti profilaktiškai vartoti vaistinį preparatą nuo viduriavimo išgėrus pirmą Nerlynx dozę ir nuolat jį vartoti pirmus 1–2 gydymo Nerlynx mėnesius, titruojant vaistinio preparato dozę, kol bus tuštinamasi 1–2 kartus per parą.

Senyvi pacientai

Senyviems pacientams (≥ 65 metų) kyla didesnė inkstų nepakankamumo ir dehidratacijos, kuri gali išsivystyti kaip viduriavimo komplikacija, rizika, ir šiuos pacientus reikia atidžiai stebėti.

Pacientai, kuriems diagnozuotas reikšmingas lėtinis virškinimo trakto sutrikimas

Pacientai, kuriems diagnozuotas reikšmingas lėtinis virškinimo trakto sutrikimas su viduriavimu, kaip pagrindinis simptomas, nebuvo įtraukti į pagrindinį tyrimą, todėl juos reikia atidžiai stebėti.

Sutrikusi inkstų funkcija

Pacientams, kurių inkstų funkcija sutrikusi, prasidėjus viduriavimui kyla didesnė dehidratacijos komplikacijų rizika, ir šiuos pacientus reikia atidžiai stebėti (žr. 4.2 ir 5.2 skyrius).

Kepenų funkcija

Gauta pranešimų apie Nerlynx gydomiems pacientams nustatytą hepatotoksiškumą. Praėjus savaitei, tada pirmus 3 mėnesius kas mėnesį, o vėliau kas 6 savaites visą gydymo laikotarpį arba esant klinikinėms indikacijoms, reikia atlikti kepenų funkcijos tyrimus, įskaitant alaninaminotransferazės (ALT), aspartataminotransferazės (AST) ir bendro bilirubino kiekio tyrimus (žr. 4.2 skyrių).

Prasidėjus ≥ 3 laipsnio viduriavimui, dėl kurio būtina pacientams į veną lašinti skysčius, arba pasireiškus hepatotoksiškumo požymiams ar simptomams, pvz., pasunkėjusiam nuovargiui, pykinimui, vėmimui, gelta, skausmui arba skausmingumui dešiniajame viršutiniame pilvo kvadrante, karščiavimui, išbėrimui ar eozinofilijai, reikia patikrinti, ar nepakitę kepenų funkcijos tyrimų rodikliai. Atliekant tyrimus dėl hepatotoksiškumo, taip pat reikia ištirti bendrąjį ir tiesioginį bilirubiną bei protrombino laiką.

Kairiojo skilvelio funkcija

Kairiojo skilvelio disfunkcija siejama su HER2 slopinimu. Nerlynx netirtas su pacientais, kurių kairiojo skilvelio išstūmimo frakcija (KSIF) nesiekia apatinės normos ribos arba kuriems praecityje diagnozuota reikšmingų širdies funkcijos sutrikimų. Pacientams, kuriems nustatyta širdies funkcijos sutrikimų rizikos veiksniai, esant klinikinėms indikacijoms, reikia atlikti širdies funkcijos tyrimus, įskaitant KSIF vertinimą.

Protonų siurblio inhibitoriai, H₂ receptorių blokatoriai ir antacidiniai vaistiniai preparatai

Vaistiniai preparatai, kurie padidina virškinimo trakto pH, gali sumažinti neratinibo absorbciją ir taip sumažinti jo sisteminę ekspoziciją. Nerlynx nerekomenduojama skirti kartu su protonų siurblio inhibitoriais (PSI) (žr. 4.5 ir 5.2 skyrius).

H₂ receptorių blokatorių ir antacidinių vaistinių preparatų atveju reikia pritaikyti vartojimo sąlygas (žr. 4.2, 4.5 ir 5.2 skyrius).

Nėštumas

Nėščiųjų vartojamas neratinibas gali pakenkti vaisiui (žr. 4.6 skyrių).

Odos ir poodinio audinio sutrikimai

Nerlynx siejamas su odos ir poodinio audinio sutrikimais. Pacientus, kuriems pasireiškia simptominių odos ir poodinio audinio sutrikimų, reikia atidžiai stebėti (žr. 4.8 skyrių)

Gretutinis gydymas CYP3A4 ir P-gp inhibitoriais

Dėl padidėjusios neratinibo ekspozicijos rizikos nerekomenduojamas gretutinis gydymas stipriais ar vidutinio stiprumo CYP3A4 ir P-gp inhibitoriais. Jeigu negalima išvengti tokio inhibitoriaus vartojimo, reikia koreguoti Nerlynx dozę (žr. 4.2, 4.5 ir 5.2 skyrius).

Greipfrutai ir granatai

Greipfrutų ar granatų sultys gali slopinti CYP3A4 ir P-gp, todėl vartojant Nerlynx, reikia vengti šių sulčių vartojimo (žr. 4.2 ir 4.5 skyrius).

Gretutinis gydymas vidutinio stiprumo CYP3A4 ir P-gp induktoriais

Gretutinis gydymas vidutinio stiprumo CYP3A4 ir P-gp induktoriais nerekomenduojamas, nes jis gali sukelti neratinibo veiksmingumo praradimą (žr. 4.5 ir 5.2 skyrius).

Gretutinis gydymas P-gp substratais

Pacientus, kurie tuo pat metu gdomi siaurą terapinį langą turinčiais vaistiniais preparatais, kuriu absorbcijoje virškinimo trakte dalyvauja P-gp nešikliai, reikia atidžiai stebėti (žr. 4.5 ir 5.2 skyrius).

4.5 Sąveika su kitais vaistiniais preparatais ir kitokia sąveika

Kitų medžiagų poveikis neratinibui

Neratinibą daugiausia metabolizuoja CYP3A4 ir jis yra P-gp substratas.

CYP3A4/P-gp induktoriai

Klinikinis tyrimas parodė, kad pacientams, kartu vartojusiems stiprius CYP3A4/P-gp induktorius, reikšmingai sumažėjo neratinibo ekspozicija, todėl negalima tuo pačiu metu su neratinibu vartoti stiprių CYP3A4/P-gp induktorių (pvz., stiprių induktorių: fenitoino, karbamazepino, rifampicino ar augalinių vaistinių preparatų, kurių sudėtyje yra jonažolės (*Hypericum perforatum*)).

Nerekomenduojama tuo pačiu metu su neratinibu vartoti vidutinio stiprumo CYP3A4/P-gp induktorių, nes tai taip pat gali sukelti veiksmingumo praradimą (pvz., vidutinio stiprumo induktorių: bozentano, efavirenzo, etravirino, fenobarbitalio, primidono ir deksametazono) (žr. 4.3 ir 5.2 skyrius).

CYP3A4/P-gp inhibitoriai

Klinikinis tyrimas ir modeliais pagrįstos prognozės parodė, kad pacientams, kartu vartojusiems stiprius ar vidutinio stiprumo CYP3A4/P-gp inhibitorius, reikšmingai padidėjo sisteminė neratinibo ekspozicija, todėl nerekomenduojama kartu su neratinibu vartoti stiprių ir vidutinio stiprumo CYP3A4/P-gp inhibitorių (pvz., stiprių inhibitorių: atazanaviro, indinaviro, nefazodono, nefinaviro, ritonaviro, sakvinaviro, lopinaviro, ketokonazolo, itrakonazolo, klaritromicino, troleandomicino, vorikonazolo ir kobicistato; vidutinio stiprumo inhibitorių: ciprofloksacino, ciklosporino, diltiazemo, flukonazolo, eritromicino, fluvoksamino ir verapamilio). Jeigu negalima išvengti inhibitoriaus vartojimo, reikia koreguoti Nerlynx dozę (žr. 4.2, 4.4 ir 5.2 skyrius).

Greipfrutai ir granatai arba greipfrutų ar granatų sultys taip pat gali padidinti neratinibo koncentraciją plazmoje, todėl jų reikia vengti (žr. 4.2 ir 4.4 skyrius).

Protonų siurblio inhibitoriai, H₂ receptorių blokatoriai ir antacidiniai vaistiniai preparatai

Neratinibo tirpumas *in vitro* priklauso nuo pH. Gretutinis gydymas medžiagomis, kurios didina skrandžio pH, gali sumažinti neratinibo absorbciją ir taip sumažinti jo sisteminę ekspoziciją.

Nerekomenduojama neratinibo vartoti kartu su protonų siurblio inhibitoriais (PSI) (pvz., omeprazolu ar lansoprazolu) (žr. 4.4 ir 5.2 skyrius).

Nerlynx reikia vartoti ne mažiau kaip 2 valandas prieš arba 10 valandų po H₂ receptorių blokatoriaus vartojimo (žr. 4.2, 4.4 ir 5.2 skyrius).

Nerlynx ir antacidinių vaistinių preparatų reikia vartoti darant bent 3 valandų pertrauką (žr. 4.2, 4.4 ir 5.2 skyrius).

Vaistinis preparatas nuo viduriavimo loperamidas

Klinikinis tyrimas parodė, kad nebuvo reikšmingų neratinibo ekspozicijos skirtumų tiriamiesiems, neratinibą vartojusiems kartu su loperamidu ar be jo (žr. 5.2 skyrių).

Neratinibo poveikis kitoms medžiagoms

Hormoniniai kontraceptikai

Šiuo metu nežinoma, ar Nerlynx mažina sistemiškai veikiančių hormoninių kontraceptikų veiksmingumą. Todėl sistemiškai veikiančius kontraceptikus vartojančios moterys taip pat turi naudoti barjerines kontracepcijos priemones (žr. 4.6 skyrių).

P-glikoproteinų šalinimo iš ląstelės nešikliai

Atlikus *in vitro* tyrimus nustatyta, kad neratinibas yra P-glikoproteinų (P-gp) šalinimo iš ląstelės nešiklių inhibitorius. Tai patvirtino ir klinikinis tyrimas, kuriame digoksinas buvo vartotas kaip bandomasis substratas, dėl to C_{max} ir AUC padidėjo atitinkamai 54 proc. ir 32 proc. Tai gali būti kliniškai svarbu pacientams, kurie tuo pat metu gydomi siaurą terapinį langą turinčiais vaistiniais preparatais, kurių absorbcijoje virškinimo trakte dalyvauja P-gp nešikliai (pvz., digoksinu, kolchicinu, dabigatranu, fenitoinu, statiniais, ciklosporinu, everolimuzu, sirolimuzu, takrolimuzu). Juos reikia atidžiai stebėti (žr. 4.4 ir 5.2 skyrius).

Krūties vėžio atsparumo baltymo šalinimo iš ląstelės nešiklis

Remiantis *in vitro* tyrimų duomenimis, neratinibas gali slopinti krūties vėžio atsparumo baltymą (angl. *breast cancer resistance protein*, BCRP) žarnyne. Klinikinių tyrimų su BCRP substratais neatlikta. Neratinibą vartojant kartu su BCRP substratais gali padidėti pastarųjų ekspozicija, todėl pacientus, kurie gydomi BCRP substratais (pvz., rozuvastatinu, sulfasalazinu ir irinotekanu), reikia atidžiai stebėti (žr. 5.2 skyrių).

4.6 Vaisingumas, nėštumo ir žindymo laikotarpis

Vaisingo amžiaus moterys ir moterų bei vyrų kontracepcija

Remiantis su gyvūnais atliktų tyrimų rezultatais, nėščiąjų vartojamas neratinibas gali pakenkti vaisiui. Moterys turi stengtis nepastoti, kol vartoja Nerlynx ir iki mėnesio užbaigus gydymą. Todėl vartodamos Nerlynx ir mėnesį po to, kai buvo nutrauktas gydymas šiuo vaistiniu preparatu, vaisingo amžiaus moterys turi naudoti labai veiksmingas kontracepcijos priemones.

Šiuo metu nežinoma, ar neratinibas gali sumažinti sistemiškai veikiančių hormoninių kontraceptikų veiksmingumą, todėl sistemiškai veikiančius hormoninius kontraceptikus vartojančios moterys taip pat turi naudoti barjerines kontracepcijos priemones.

Gydymo metu ir 3 mėnesius užbaigus gydymą vyrai turi naudoti barjerines kontracepcijos priemones.

Nėštumas

Duomenų apie Nerlynx vartojimą nėštumo metu nėra. Su gyvūnais atlikti tyrimai parodė embriono ir vaisiaus žūties ir vaisiaus morfologinių anomalijų atvejų (žr. 5.3 skyrių). Kokią riziką šis vaistinis preparatas kelia žmonėms, nežinoma. Nerlynx metu vartoti negalima, nebent moters klinikinė būklė yra tokia, kad ją būtina gydyti neratinibu.

Jeigu pacientė vartoja neratinibą nėštumo metu arba pastoja vartodama Nerlynx, ją reikia informuoti apie galimą pavojų vaisiui.

Žindymas

Nežinoma, ar neratinibas išsiskiria į motinos pieną. Pavojaus žindomiems naujagimiams/kūdikiams negalima atmesti. Atsižvelgiant į žindymo naudą kūdikiui ir Nerlynx svarbą motinai, reikia nuspręsti, ar nutraukti žindymą ar nutraukti/susilaikyti nuo gydymo Nerlynx.

Vaisingumas

Vaisingumo tyrimų su moterimis ir vyrais neatlikta. Naudojant iki 12 mg/kg per parą dozes, reikšmingų žiurkių patinų ir patelių vaisingumo parametru pokyčių nenustatyta (žr. 5.3 skyrių).

4.7 Poveikis gebėjimui vairuoti ir valdyti mechanizmus

Nerlynx gebėjimą vairuoti ir valdyti mechanizmus veikia silpnai. Vartojant neratinibą, buvo pranešta apie šias nepageidaujamas reakcijas: nuovargį, svaigulį, dehidrataciją ir sinkopę. Vertinant paciento gebėjimą atlikti užduotis, kurioms būtinas gebėjimas priimti sprendimus, taip pat motoriniai arba kognityviniai gebėjimai, reikia atsižvelgti į paciento klinikinę būklę.

4.8 Nepageidaujamas poveikis

Saugumo charakteristikų santrauka

Dažniausios visų laipsnių nepageidaujamos reakcijos buvo viduriavimas (93,6 proc.), pykinimas (42,5 proc.), nuovargis (27,3 proc.), vėmimas (26,8 proc.), pilvo skausmas (22,7 proc.), išbėrimas (15,4 proc.), sumažėjęs apetitas (13,7 proc.), skausmas viršutinėje pilvo dalyje (13,2 proc.), stomatitas (11,2 proc.) ir raumenų spazmai (10,0 proc.).

Dažniausios 3–4 laipsnio nepageidaujamos reakcijos buvo viduriavimas (3 laipsnio – 36,9 proc. ir 4 laipsnio – 0,2 proc.) ir vėmimas (3 laipsnio – 3,4 proc. ir 4 laipsnio – 0,1 proc.).

Pranešta apie šias sunkias nepageidaujamas reakcijas: viduriavimą (1,9 proc.), vėmimą (1,3 proc.), dehidrataciją (1,1 proc.), pykinimą (0,5 proc.), padidėjusį alaniminotransferazės aktyvumą kraujyje (0,4 proc.), padidėjusį aspartataminotransferazės aktyvumą kraujyje (0,4 proc.), pilvo skausmą (0,3 proc.), nuovargį (0,3 proc.) ir sumažėjusį apetitą (0,2 proc.).

Nepageidaujamų reakcijų sąrašas lentelėje

Lentelėje toliau išvardytos nepageidaujamos reakcijos, nustatytos vartojant neratinibą, remiantis sujungtų 1 710 pacientų duomenų vertinimu.

Dažnio klasifikacija pagrįsta MedDRA dažnio apibūdinimais ir organų sistemų klasių duomenų baze: labai dažnas ($\geq 1/10$);

dažnas (nuo $\geq 1/100$ iki $< 1/10$);

nedažnas (nuo $\geq 1/1\ 000$ iki $< 1/100$);

retas (nuo $\geq 1/10\ 000$ iki $< 1/1\ 000$);

labai retas $< 1/10\ 000$);

dažnis nežinomas (negali būti apskaičiuotas pagal turimus duomenis).

Kiekvienoje dažnio grupėje nepageidaujamos reakcijos nurodytos pagal sunkumą nuo sunkiausių iki lengviausių.

5 lentelė. Nerlynx sukeltos nepageidaujamos reakcijos atliekant monoterapijos poveikio krūties vėžiu sergantiems pacientams tyrimus.

Organų sistemų klasė	Dažnis	Nepageidaujama reakcija į vaistą
Infekcijos ir infestacijos	Dažnas	Šlapimo takų infekcija
Metabolizmo ir mitybos sutrikimai	Labai dažnas	Sumažėjęs apetitas
	Dažnas	Dehidratacija
Nervų sistemos sutrikimai	Dažnas	Apalpinimas (sinkopė)
Kvėpavimo sistemos, krūtinės ląstos ir tarpuplaučio sutrikimai	Dažnas	Epistaksė
Virškinimo trakto sutrikimai	Labai dažnas	Viduriavimas, vėmimas, pykinimas, pilvo skausmas, skausmas viršutinėje pilvo dalyje ir stomatitas ¹
	Dažnas	Pilvo išpūtimas, burnos džiūvimas ir dispepsija
Kepenų, tulžies pūslės ir latakų sutrikimai	Dažnas	Padidėjęs alaninaminotransferazės aktyvumas kraujyje ir padidėjęs aspartataminotransferazės aktyvumas kraujyje.
	Nedažnas	Padidėjęs bilirubino kiekis kraujyje
Odos ir poodinio audinio sutrikimai	Labai dažnas	Išbėrimas ²
	Dažnas	Nagų sutrikimai ³ , odos sutrikimai ir išsausėjusi oda
Skeleto, raumenų ir jungiamojo audinio sutrikimai	Labai dažnas	Raumenų spazmai
Inkstų ir šlapimo takų sutrikimai	Dažnas	Padidėjęs kreatinino kiekis kraujyje
	Nedažnas	Inkstų nepakankamumas
Bendrieji sutrikimai ir vartojimo vietos pažeidimai	Labai dažnas	Nuovargis
Tyrimai	Dažnas	Sumažėjęs kūno svoris

¹ Apima stomatitą, aftinį stomatitą, burnos išopėjimą, pūsleles burnos gleivinėje ir gleivinės uždegimą.

² Apima išbėrimą, eriteminį išbėrimą, folikulinį išbėrimą, generalizuotą išbėrimą, niežtintį išbėrimą ir pustulinį išbėrimą.

³ Apima nagų sutrikimus, paronichiją, onichoklazę ir nagų spalvos pakitimus.

Atrinktų nepageidaujamų reakcijų aprašymas

Viduriavimas

Iš 1 660 pacientų, kuriems taikyta Nerlynx monoterapija be profilaktikos loperamidu, 94,6 proc. pasireiškė bent vienas viduriavimo epizodas. 3 laipsnio viduriavimas nustatytas 37,5 proc. Nerlynx gydytų pacientų. 0,2 proc. pacientų pasireiškė 4 laipsnio viduriavimas. Dėl viduriavimo teko hospitalizuoti 1,9 proc. Nerlynx gydomų pacientų.

Viduriavimas paprastai pasireiškė pirmą mėnesį: 83,6 proc. pacientų šis toksinis poveikis pasireiškė pirmą savaitę, 46,9 proc. pacientų viduriavo antrą savaitę, 40,2 proc. – trečią savaitę, o 43,2 proc. – ketvirtą savaitę (vidutinis laikas iki pirmo epizodo buvo 2 paros).

Vidutinė vieno bet kurio laipsnio viduriavimo epizodo trukmė buvo 2 paros. Vidutinė kumuliacinė bet kurio laipsnio viduriavimo trukmė buvo 59 paros, o vidutinė kumuliacinė 3 laipsnio viduriavimo trukmė buvo 5 paros.

Taip pat viduriavimas buvo dažniausia nepageidaujama reakcija, dėl kurios buvo nutrauktas gydymas – dėl viduriavimo gydymą nutraukė 14,4 proc. Nerlynx gydytų pacientų, kuriems nebuvo taikoma profilaktika loperamidu. Vaistinio preparato dozė sumažinta 24,7 proc. Nerlynx gydytų pacientų.

Išbėrimas

Nerlynx monoterapijos grupėje išbėrė 16,7 proc. pacientų. 1 ir 2 laipsnio išbėrimas pasireiškė atitinkamai 13,3 ir 2,9 proc. pacientų; 0,4 proc. Nerlynx gydomų pacientų pasireiškė 3 laipsnio išbėrimas.

Nagų sutrikimai

Nerlynx monoterapijos grupėje 7,8 proc. pacientų pasireiškė nagų sutrikimai. 1 ir 2 laipsnio nagų sutrikimai pasireiškė atitinkamai 6,2 ir 1,4 proc. pacientų. 0,2 proc. Nerlynx gydytų pacientų pasireiškė 3 laipsnio nagų sutrikimai.

Dėl išbėrimo ir nagų sutrikimų gydymą nutraukė 0,6 proc. Nerlynx gydytų pacientų.

Hepatotoksiškumas

Atliekant pagrindinį III fazės tyrimą ExteNET, Nerlynx grupėse kepenimis susijusios nepageidaujamos reakcijos pasireiškė dažniau nei placebo grupėje (12,4 proc., plg. su 6,6 proc.), visų pirma dėl padidėjusio alaninaminotransferazės (ALT) aktyvumo kraujyje (8,5 proc., plg. su 3,2 proc.), padidėjusio aspartataminotransferazės (AST) aktyvumo kraujyje (7,4 proc., plg. su 3,3 proc.) ir padidėjusio šarminės fosfatazės aktyvumo kraujyje (2,1 proc., plg. su 1,1 proc.). 3 laipsnio nepageidaujamos reakcijos nustatytos 1,6 proc. Nerlynx gydytų pacientų ir 0,5 proc. placebo vartojusių pacientų, 4 laipsnio – 0,2 proc. Nerlynx gydytų pacientų ir 0,1 proc. placebo vartojusių pacientų. 3 laipsnio ALT aktyvumo kraujyje padidėjimas nustatytas 1,1 proc. Nerlynx gydytų pacientų ir 0,2 proc. placebo vartojusių pacientų, 4 laipsnio – 0,2 proc. Nerlynx gydytų pacientų ir nenustatyta nė vienam placebo vartojusiam pacientui. 3 laipsnio AST aktyvumo kraujyje padidėjimas nustatytas 0,5 proc. Nerlynx gydytų pacientų ir 0,3 proc. placebo vartojusių pacientų, 4 laipsnio – 0,2 proc. Nerlynx gydytų pacientų ir nenustatyta nė vienam placebo vartojusiam pacientui. 3 ar 4 laipsnio bilirubino kiekio padidėjimo kraujyje nenustatyta nė vienam pacientui.

Kitos ypatingos populiacijos

Senyvi pacientai

Atliekant pagrindinį III fazės tyrimą ExteNET (3004), vidutinis Nerlynx grupės pacientų amžius buvo 52 metai, 1 236 pacientai buvo <65 metų, 172 – ≥65 metų, iš jų 25 buvo 75 metų ir vyresnio amžiaus.

≥65 metų amžiaus grupėje gydymą dėl nepageidaujamų reakcijų pacientai nutraukė dažniau, nei <65 metų amžiaus grupėje; Nerlynx grupėje tokių pacientų procentinė dalis buvo atitinkamai 44,8 ir 25,2 proc.

Nerlynx ir placebo grupėse sunkios nepageidaujamos reakcijos nustatytos atitinkamai 7 proc. ir 5,7 proc. <65 metų pacientų bei 9,9 proc. ir 8,1 proc. ≥65 metų pacientų. Dažniausios sunkios nepageidaujamos reakcijos ≥65 metų pacientų grupėje buvo vėmimas (2,3 proc.), viduriavimas (1,7 proc.), dehidratacija (1,2 proc.) ir inkstų nepakankamumas (1,2 proc.).

Nerlynx ir placebo grupėse gydymo metu pasireiškusios nepageidaujamos reakcijos, dėl kurių pacientus teko hospitalizuoti, nustatytos atitinkamai 6,3 proc. ir 4,9 proc. <65 metų pacientų bei 8,7 proc. ir 8,1 proc. ≥65 metų pacientų.

Rasės poveikis

Atliekant pagrindinį III fazės tyrimą ExteNET (3004), gydymo metu pasireiškusių organų sistemų klasės (OSK) „Odos ir poodinio audinio sutrikimai“ nepageidaujamų reakcijų (GMPNR) dažnis Nerlynx gydytų azijiečių rasės pacientų pogrupyje buvo didesnis, nei šiuo vaistiniu preparatu gydytų europidų rasės pacientų pogrupyje (56,4 proc., plg. su 34,5 proc.), bet placebo vartojusių pacientų grupėje dažnis buvo panašus (24,9 proc., plg. su 22,8 proc.). Išanalizavus 1 710 pacientų, kuriems buvo taikoma Nerlynx monoterapija, sujungtus saugumo duomenis, azijiečių rasės pogrupyje (57,1 proc.) nustatyta daugiau dermatologinio toksinio poveikio atvejų, nei europidų rasės pogrupyje (34,6 proc.).

Atlikus sujungtų saugumo duomenų analizę, nustatyta, kad dauguma azijiečių rasės pacientams pasireiškusių OSK „Odos ir poodinio audinio sutrikimai“ GMPNR buvo 1 laipsnio (43,3 proc.) ir 2 laipsnio (12,3 proc.); europidų rasės pacientų pogrupyje 1 ir 2 laipsnio reiškiniai nustatyti atitinkamai 25,6 proc. ir 7,8 proc. pacientų. 3 laipsnio reiškinų dažnis azijiečių ir europidų rasės pacientų pogrupiuose buvo panašus (1,6 proc., plg. su 1 proc.). OSK „Odos ir poodinio audinio sutrikimai“ sunkių nepageidaujamų reakcijų dažnio skirtumų tarp azijiečių ir europidų pogrupių nenustatyta. Dažniausios OSK „Odos ir poodinio audinio sutrikimai“ GMPNR, kurios azijiečių rasės pacientams pasireiškė dažniau nei europidų rasės pacientams, buvo išbėrimas (29,4 proc., plg. su 13,5 proc.), delnų ir padų eritrodizestezijos sindromas (9,9 proc., plg. su 1 proc.) ir akneforminis dermatitas (6 proc., plg. su 1 proc.).

Pranešimas apie įtariamą nepageidaujamą reakciją

Svarbu pranešti apie įtariamą nepageidaujamą reakciją po vaistinio preparato registracijos, nes tai leidžia nuolat stebėti vaistinio preparato naudos ir rizikos santykį. Sveikatos priežiūros specialistai turi pranešti apie bet kokias įtariamą nepageidaujamą reakcijas naudodamiesi [V priede nurodyta nacionaline pranešimo sistema](#).

4.9 Perdozavimas

Specifinio priešnuodžio nėra, hemodializės nauda gydant Nerlynx perdozavusius pacientus nežinoma. Perdozavus vaistinio preparato, reikia sustabdyti gydymą ir taikyti bendrąsias pagalbines priemones.

Atliekant klinikinius tyrimus, dažniausiai su perdozavimu buvo susijusios šios nepageidaujamos reakcijos: viduriavimas (su pykinimu arba be jo), vėmimas ir dehidratacija.

Atliekant dozės didinimo tyrimą su sveikais savanoriais, tiriamiesiems buvo skiriama viena ne didesnė kaip 800 mg Nerlynx dozė. Nustatyta, kad virškinimo trakto sutrikimų (viduriavimo, pilvo skausmo, pykinimo ir vėmimo) dažnis ir sunkumas priklauso nuo vaistinio preparato dozės. Atliekant klinikinius tyrimus, tiriamieji nevartojo didesnės kaip 800 mg Nerlynx dozės.

5. FARMAKOLOGINĖS SAVYBĖS

5.1 Farmakodinaminės savybės

Farmakoterapinė grupė – antinavikiniai vaistiniai preparatai, proteinkinazės inhibitoriai, ATC kodas – L01EH02.

Veikimo mechanizmas

Neratnibas yra negrįžtamas eritroblastinės leukemijos viruso onkogeno homologo (angl. ERBB) tirozinkinazės inhibitorius, kuris stabdo mitogeninio augimo faktoriaus signalo transdukciją, kovalentiškai stipriai jungdamasis prie šių trijų epidermio augimo faktoriaus receptorių (angl. EGFR) ATP jungimosi vietas: EGFR (jį koduoja ERBB1), HER2 (jį koduoja ERBB2) ir HER4 (jį koduoja ERBB4) arba jų aktyvių heterodimerų su HER3 (jį koduoja ERBB3). Tai lemia ilgalaikį šių augimą skatinančių reakcijų sekų slopinimą sergant krūties vėžiu su HER2 geno amplifikacija ar padidėjusia HER2 ekspresija arba HER2 geno mutacija. Neratnibas jungiasi prie HER2 receptoriaus, slopina EGFR ir HER2 autofosforilinimą, tolesnio MAPK ir AKT signalo perdavimo kelius ir galimai *in vitro* slopina naviko ląstelių proliferaciją. Neratnibas slopina EGFR ir (arba) HER2 ekspresuojančias karcinomos ląstelių eiles, kai jo pusinė slopinanti koncentracija (angl. IC50) ląstelėje buvo <100 nM.

Klinikinis veiksmingumas ir saugumas

Atliekant daugiacentrį, atsitiktinių imčių, dvigubai koduotą, placebo kontroliuojamą, pagrindinį III fazės tyrimą ExteNET (3004), 2 840 ankstyvos stadijos HER2 teigiamu (patvirtinta ištyrus vietiskai) krūties vėžiu sergančioms moterims, kurios buvo užbaigusios adjuvantinį gydymą trastuzumabu, atsitiktinės atrankos būdu santykiu 1:1 buvo paskirtas Nerlynx arba placebo, kuriuos tiriamosios vartojo kasdien vienus metus. Numatytos gydyti (angl. ITT) populiacijos amžiaus mediana buvo 52 metai (59,9 proc. buvo ≥50 metų amžiaus, 12,3 proc. – ≥65 metų); 81 proc. buvo europidų

rasės, 2,6 proc. – negridų arba afroamerikiečių, 13,6 proc. – azijiečių ir 2,9 proc. – kitų rasių. Prieš pradėdant gydymą 57,7 proc. pacienčių sirgo vėžiu su hormonų receptorių raiška ir (arba) PgR raiška, 27,2 proc. – navikas nebuvo išplitęs į limfmazgius, 41,5 proc. – navikas buvo išplitęs į 1–3 limfmazgius ir 29,4 proc. – keturis ar daugiau limfmazgių. Maždaug 10 proc. pacienčių buvo diagnozuotas I stadijos navikas, maždaug 40 proc. – II stadijos navikas ir maždaug 30 proc. – III stadijos navikas. Laiko nuo paskutinės adjuvantinio gydymo trastuzumabu procedūros iki randomizacijos mediana buvo 4,5 mėn.

Pirminė vertinamoji baigtis atliekant šį tyrimą buvo išgyvenimo trukmė iki invazinės ligos atsinaujinimo (angl. iDFS). Šio tyrimo antrinės vertinamosios baigtys buvo išgyvenimo trukmė iki ligai atsinaujinant (angl. *disease-free survival*, DFS), įskaitant duktalinę karcinomą *in situ* (angl. *ductal carcinoma in situ*, DFS-DCIS), laikas iki ligos atsinaujinimo nutolusioje srityje (angl. *time to distant recurrence*, TTDR), išgyvenimo trukmė iki ligai atsinaujinant nutolusioje srityje (angl. *distant disease-free survival*, DDFS), kumuliacinis ligos atsinaujinimo centrinėje nervų sistemoje dažnumas (angl. *cumulative incidence of central nervous system recurrence*) ir bendra išgyvenimo trukmė (angl. *overall survival*, OS).

Atlikus pirminę tyrimo analizę praėjus 2 metams po randomizacijos, nustatyta, kad ITT populiacijoje Nerlynx reikšmingai sumažino invazinės ligos atsinaujinimo arba mirties riziką 33 proc. (RS=0,67, kai 95 proc. PI (0,49, 0,91), dvipusė $p = 0,011$).

6 lentelė. Pirminiai 2 metų veiksmingumo rezultatai – ITT populiacija ir vėžiu su hormonų receptorių raiška sergančių pacienčių, kurios trastuzumabo terapiją užbaigė prieš mažiau nei vienus metus, populiacija

Kintamasis	Apskaičiuoti 2 metų be reiškinų rodikliai ¹ (%)		Rizikos santykis (95 % PI) ²	P reikšmė ³
	ITT populiacija			
	Nerlynx (N = 1 420)	Placebas (N = 1 420)		
Išgyvenimo trukmė iki invazinės ligos atsinaujinimo	94,2	91,9	0,67 (0,49, 0,91)	0,011
Išgyvenimo trukmė iki ligai atsinaujinant (įskaitant duktalinę karcinomą <i>in situ</i>)	94,2	91,3	0,62 (0,46, 0,84)	0,002
Išgyvenimo trukmė iki ligai atsinaujinant nutolusioje srityje	95,3	94,0	0,75 (0,53, 1,06)	0,110
Laikas iki ligai atsinaujinant nutolusioje srityje	95,5	94,2	0,74 (0,52, 1,06)	0,102
Atsinaujinimas CNS	0,92	1,16	–	0,586
	Vėžiu su hormonų receptorių raiška sergančių pacienčių, kurios trastuzumabo terapiją užbaigė prieš mažiau nei vienus metus, populiacija			
	Nerlynx (N = 671)	Placebas (N = 668)	Rizikos santykis (95 % PI) ⁴	P reikšmė ⁵
Išgyvenimo trukmė iki invazinės ligos atsinaujinimo	95,3	90,9	0,50 (0,31, 0,78)	0,003
Išgyvenimo trukmė iki ligai atsinaujinant (įskaitant duktalinę karcinomą <i>in situ</i>)	95,3	90,1	0,45 (0,28, 0,71)	<0,001
Išgyvenimo trukmė iki ligai atsinaujinant nutolusioje srityje	96,1	93,0	0,53 (0,31, 0,88)	0,015
Laikas iki ligai atsinaujinant nutolusioje srityje	96,3	93,3	0,53 (0,30, 0,89)	0,018
Atsinaujinimas CNS	0,34	1,01	–	0,189

CNS = centrinė nervų sistema

¹ Visų vertinamųjų baigčių, išskyrus atsinaujinimą CNS, atveju nurodyti vertinto laikotarpio be reiškinų rodikliai; atsinaujinimo CNS atveju nurodytas kumuliacinis dažnumas.

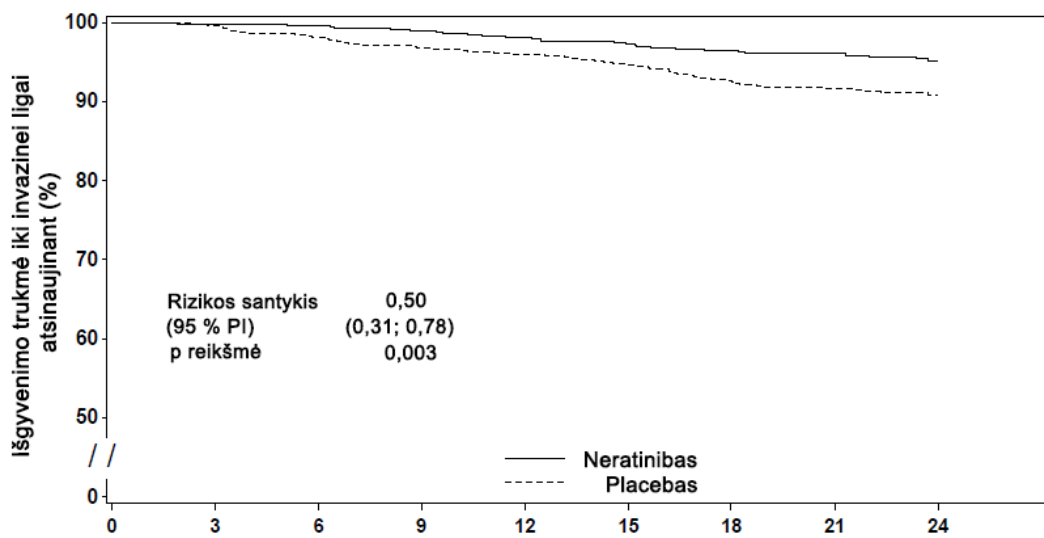
² Sluoksniuotas Kokso (*Cox*) proporcinis rizikos modelis

³ Visų vertinamųjų baigčių, išskyrus atsinaujinimą CNS, atveju naudotas sluoksniuotas dvipusis logaritminio rango kriterijus; atsinaujinimo CNS atveju naudotas Grėjaus (*Gray*) metodas

⁴ Nesluoksniuotas Kokso (*Cox*) proporcinis rizikos modelis

⁵ Visų vertinamųjų baigčių, išskyrus atsinaujinimą CNS, atveju naudotas nesluoksniuotas dvipusis logaritminio rango kriterijus; atsinaujinimo CNS atveju naudotas Grėjaus (*Gray*) metodas.

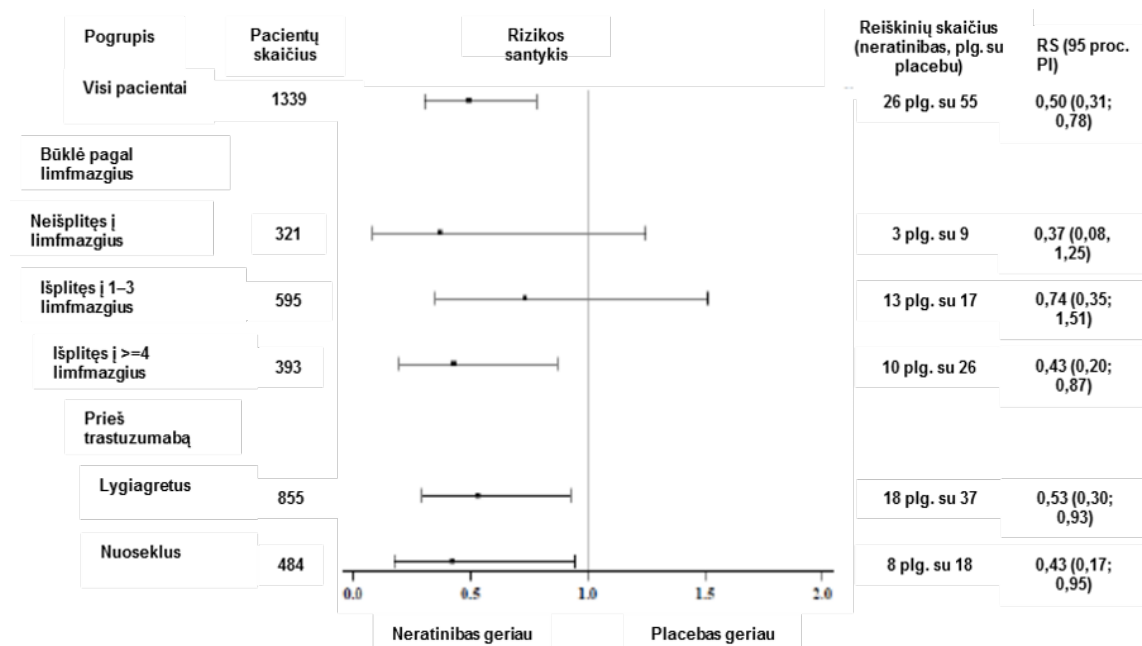
1 diagrama. Išgyvenimo trukmės iki invazinei ligai atsinaujinant Kaplano–Mejerio kreivė – vėžiu su hormonų receptorių raiška sergančių pacienčių, kurios trastuzumabo terapiją užbaigė prieš mažiau nei vienus metus, populiacija



	Pacienčių, kurioms iškilusi rizika, skaičius								
	Mėnesių po randomizacijos								
Neratinibas	671	606	593	577	559	539	517	486	309
Placebas	668	642	622	605	583	566	544	504	327

Pacienčių, sergančių vėžiu su hormonų receptorių raiška, kurios trastuzumabo terapiją užbaigė prieš mažiau nei vienerius metus, santykinė gydymo Nerlynx nauda iš anksto nustatytuose pacienčių pogrupiuose nurodyta 2 diagramoje.

2 diagrama. Pacientės, kurioms diagnozuotas vėžys su hormonų receptorių raiška ir kurios trastuzumabo terapiją užbaigė prieš mažiau nei vienerius metus – išgyvenimo trukmė iki invazinei ligai atsinaujinant pagal pacienčių pogrupį



Pastaba: pacientai (n = 30), kurių būklė pagal limfmazgius buvo nežinoma, nerodomi, nes negalima įvertinti RS.

Pacienčių, kurioms buvo diagnozuotas vėžys be hormonų receptorių, grupėje, nepaisant laiko po trastuzumabo terapijos užbaigimo, iDFS rizikos santykis praėjus 2 metams buvo 0,94 (95 proc. PI (0,61; 1,46)). Šioje populiacijoje veiksmingumas nebuvo įrodytas.

Maždaug 75 proc. pacienčių pakartotinai davė sutikimą dalyvauti tolesnio stebėjimo etapo tęstiniame tyrime, pasibaigus 24 mėnesių laikotarpiui. Pastebėjimai su trūkstamais duomenimis buvo cenzūruoti paskutinę vertinimo dieną. Nors praėjus penkeriems metams, Nerlynx nauda, lyginant su placebo, išliko, poveikio dydžio negalima patikimai apskaičiuoti.

Vidutinis OS tolesnio stebėjimo laikotarpis ITT populiacijai buvo 8,06 metai, neratinibo grupėje – 8,03 metai ir 8,10 metai – placebo grupėje, bendras 1 542 (54,3 %) pacienčių skaičius buvo stebimas dėl išgyvenamumo 8 ar daugiau metų, 746 (52,5 %) – neratinibo grupėje ir 796 (56,1 %) – placebo grupėje. Mirčių skaičius buvo 264 (9,3 %), 127 (8,9 %) pacientai, gydyti neratinibu, ir 137 (9,6 %) pacientai, gydyti placebo.

Po vidutinio 8,06 metų tolesnio stebėjimo laikotarpio ITT populiacijoje nėra statistiškai svarbaus bendro išgyvenamumo trukmės skirtumo Nerlynx ir placebo grupėse [RS 0,96 (95 % PI: 0,75, 1,22)].

Vėžiu su hormonų receptorių raiška sergančių pacienčių, kurios trastuzumabo terapiją užbaigė prieš mažiau nei vienus metus, populiacijoje vidutinis tolesnio stebėjimo laikotarpis buvo 8,0 metai neratinibo grupėje ir 8,1 metai – placebo grupėje, bendras 1 339 (47,1 %) pacienčių skaičius buvo stebimas dėl išgyvenamumo 8 ar daugiau metų, 671 (23,6 %) – neratinibo grupėje ir 668 (23,5 %) – placebo grupėje. Subpopuliacijoje mirė 55 (8,2 %) neratinibu gydyti pacientai ir 68 (10,2 %) placebo gydyti pacientai [RS 0,83 (95 % PI, 0,58, 1,18)].

Vaikų populiacija

Europos vaistų agentūra atleido nuo įpareigojimo pateikti Nerlynx tyrimų su visais vaikų populiacijos pogrupiais gydant krūties karcinomą duomenis.

5.2 Farmakokinetinės savybės

Masių balansas išgėrus vieną 200 mg neratinibo dozę buvo tiriamas su šešiais sveikais tiriamaisiais.

Absorbcija

Išgėrus 240 mg neratinibo dozę, vaistinis preparatas buvo absorbuotas iš lėto ir didžiausia neratinibo koncentracija plazmoje susidarė praėjus maždaug 7 valandoms. Vieną 240 mg neratinibo dozę išgėrus valgio metu, C_{max} ir AUC buvo atitinkamai maždaug 17 proc. ir 13 proc. didesni, nei vaistinių preparatą išgėrus nevalgius. Vieną 240 mg neratinibo dozę išgėrus valgant riebaus maisto, tiek C_{max} , tiek AUC buvo maždaug 100 proc. didesni. Masės balanso tyrimo duomenimis, bendrasis nepakitusio neratinibo ir jo metabolitų (pašalintų su šlapimu ir išmatomis) kiekis rodo, kad absorbuota neratinibo dalis yra ne mažesnė kaip 10 proc., o greičiausiai didesnė kaip 20 proc. Be to, modeliais pagrįstos prognozės rodo, kad bendra iš žarnyno (fa) absorbuojama dalis yra 26 proc.

Neratinibo tirpumas *in vitro* priklauso nuo pH. Vaistiniai preparatai, kurie padidina virškinimo trakto pH, gali sumažinti neratinibo absorbciją ir taip sumažinti jo sisteminę ekspoziciją.

Pasiskirstymas

Neratinibo jungimosi prie žmogaus plazmos baltymų, įskaitant kovalentinį jungimąsi su žmogaus serumo albuminu (ŽSA), lygis buvo daugiau nei 98 proc. ir nepriklausė nuo tirtos neratinibo koncentracijos. Neratinibas daugiausia jungėsi prie ŽSA ir žmogaus alfa-1 rūgšties glikoproteino. Pagrindinio M6 metabolito (M6) jungimosi prie žmogaus plazmos baltymų lygmuo buvo daugiau nei 99 proc. ir nepriklausė nuo tirtos M6 koncentracijos.

Atlikus *in vitro* tyrimus, nustatyta, kad neratinibas yra P-glikoproteino (P-gp) (žr. 4.2, 4.3, 4.4 ir 4.5 skyrius) ir BCRP substratas. Atlikus *in vitro* tyrimus, nustatyta, kad neratinibas ir jo pagrindinis metabolitas M6 nėra vaistinių preparatų įsisavinimo kepenyse nešiklių (angl. *hepatic uptake transporters*) OATP1B1*1a ir OATP1B3 substratai esant kliniškai reikšmingai koncentracijai.

Biotransformacija

Neratinibą daugiausia kepenų mikrosomose metabolizuoja CYP3A4, šiek tiek mažiau – monooksigenazė, kurioje yra flavino.

Iš pirminio metabolito, nustatomo žmogaus plazmoje, matyti, kad išgėrus neratinibo, jis metabolizuojamas vykstant oksidacijai, veikiant CYP3A4. Kraujotakoje cirkuliuoja šie metabolitai: neratinibo piridino N-oksidas (M3), N-desmetilneratinibas (M6), neratinibo dimetilamino N-oksidas (M7) bei hidroksilneratinibo N-oksido ir neratinibo bis-N-oksido (M11) pėdsakai. Neratinibas yra plazmoje labiausiai išreikštas komponentas, o tarp cirkuliuojančių metabolitų (M2, M3, M6, M7 ir M11) nė vienas neviršija 8 proc. bendrosios neratinibo ir metabolito ekspozicijos, susidarančios išgėrus neratinibo. Nustatyta, kad neratinibo metabolitų M3, M6, M7 ir M11 poveikio stiprumas prieš ląsteles su ERBB1, ERBB2 (HER2) ir ERBB4 ekspresija panašus į neratinibo tiek *in vitro* fermentų (jungimosi) bandiniuose, tiek ląstelių bandiniuose.

Remiantis pusiausvyrine ekspozicija, neratinibo farmakologinio aktyvumo dalis yra didžiausia (73 proc.), tuo tarpu 20 proc. suteikia ekspozicija M6, 6 proc. – M3, o M7 ir M11 AUC yra nereikšmingas (< 1 proc.).

Eliminacija

Išgėrus vieną neratinibo dozę, vidutinė tariamoji neratinibo pusėjimo trukmė pacientų plazmoje buvo 17 valandų.

Daugiausia neratinibo pašalinama iš organizmo su išmatomis.

Išgėrus vieną radioaktyviai pažymėtą neratinibo geriamojo tirpalo 240 mg dozę, 95,5 proc. išgertos dozės pateko į išmatas, 0,96 proc. – į šlapimą.

Vaistinis preparatas pašalintas greitai ir visiškai, didžioji dozės dalis pašalinta su išmatomis per 48 valandas, o 96,5 proc. visų radioaktyviųjų dalelių pašalinta su išmatomis po 8 dienų. Nepakitęs neratinibas buvo gausiausiai randama medžiaga ekskrementuose ir sudarė 62,1 proc. visos į išmatas patekusios dozės. Gausiausi metabolitai išmatose buvo M6 (19,7 proc. išgertos dozės), po jų buvo M2, M3 ir M7 – visi jie sudarė mažiau nei 10 proc. išgertos dozės.

Vaistinių preparatų sąveika

CYP3A4/P-gp indukatoriaus poveikis neratinibui

Tuo pat metu vartojant 240 mg neratinibo ir kartotines stipraus CYP3A4/Pg-p indukatoriaus rifampicino 600 mg dozes, neratinibo ekspozicijos rodmenys C_{max} ir AUC reikšmingai sumažėjo, atitinkamai 76 proc. ir 87 proc., palyginti su vien tik neratinibo vartojimu (žr. 4.3 ir 4.5 skyrius).

CYP3A4/P-gp inhibitoriaus poveikis neratinibui

Išgėrus vieną 240 mg geriamojo neratinibo dozę, kai kartu buvo vartojamas stiprus CYP3A4/P-gp inhibitorius ketokonazolas (400 mg vieną kartą per parą 5 dienas), padidėjo sisteminės neratinibo ekspozicijos rodmenys C_{max} ir AUC, atitinkamai 3,2 ir 4,8 karto, palyginti su vieno neratinibo vartojimu.

Modeliais pagrįstos prognozės rodo, kad išgėrus vieną 240 mg geriamojo neratinibo dozę, kai kartu buvo vartojamas vidutinio stiprumo CYP3A4 inhibitorius flukonazolas (200 mg vieną kartą per parą 8 dienas), sisteminės neratinibo ekspozicijos rodmenys C_{max} ir AUC padidėjo atitinkamai 1,3 ir 1,7 karto, palyginti su vieno neratinibo vartojimu.

Modeliais pagrįstos prognozės rodo, kad išgėrus vieną 240 mg geriamojo neratinibo dozę, kai kartu buvo vartojamas vidutinio stiprumo CYP3A4 / stiprus P-gp inhibitorius verapamilis (po 120 mg du kartus per parą 8 dienas), sisteminės neratinibo ekspozicijos rodmenys C_{max} ir AUC padidėjo atitinkamai 3,0 ir 4,0 kartus, palyginti su vieno neratinibo vartojimu (žr. 4.2, 4.4 ir 4.5 skyrius).

Skrandžio pH modifikatorių poveikis neratinibui

Sveikiems savanoriams vartojant lansoprazolą arba ranitidiną (1 x 300 mg) kartu su viena 240 mg neratinibo doze, neratinibo ekspozicija sumažėjo atitinkamai maždaug 70 proc. arba 50 proc.

Ranitidino sąveikos su neratinibo AUC mastas sumažėjo maždaug 25 proc., ranitidiną (2 x 150 mg) paskyrus vartoti praėjus 2 valandoms po neratinibo vartojimo (žr. 4.2, 4.4 ir 4.5 skyrius).

Kitų vaistinių preparatų poveikis neratinibui

Klinikiniu požiūriu svarbios sąveikos tarp vaistinių preparatų stebėta nebuvo, kai neratinibas buvo vartojamas kartu su kapecitabinu, paklitakseliu, trastuzumabu, vinorelbinu ar vaistiniu preparatu nuo viduriavimo (loperamidu) (žr. 4.5 skyrių).

Neratinibo poveikis CYP substratams

Neratinibas ir metabolitas M6 nebuvo stiprūs tiesioginiai CYP1A2, 2A6, 2B6, 2C8, 2C9, 2D6 ar 3A4 inhibitoriai ir nuo laiko priklausomo slopinančio poveikio nesitikima.

Neratinibas nesužadino CYP1A2, 2B6, 2C9 ar 3A4 aktyvumo.

Neratinibo poveikis nešikliams

Klinikiniu požiūriu svarbaus žmogaus BSEP šalinimo iš ląstelės nešiklio aktyvumo slopinimo *in vitro* nebuvo, kai nustatytos IC50 vertės buvo > 10 μM. Panašu, kad neratinibas (kai yra 10 μM koncentracija) slopina BCRP šalinimo iš ląstelės nešiklį, o tai gali turėti klinikiniu požiūriu svarbų poveikį sąveikai žarnyne (žr. 4.5 skyrių).

In vitro tyrimuose neratinibas buvo P-glikoproteino (P-gp) šalinimo iš ląstelės nešiklių inhibitorius, tai patvirtinta ir klinikiniame tyrime. Kartotinės geriamosios 240 mg neratinibo dozės padidino digoksino ekspoziciją (C_{max} ir AUC padidėjo atitinkamai 54 proc. ir 32 proc.), be poveikio klirensu per inkstus rodikliams (žr. 4.4 ir 4.5 skyrius).

Neratinibas neslopino vaistinių preparatų įsisavinime dalyvaujančių nešiklių OATP1B1*1a, OATP1B3, OAT1, OAT3 ir OCT2 aktyvumo, kai nustatytos IC50 vertės buvo > 10 μM. Neratinibas slopino OCT1 vaistinių preparatų įsisavinime dalyvaujančio nešiklio aktyvumą, kai IC50 siekė 2,9 μM.

Ypatingos populiacijos

Sutrikusi inkstų funkcija

Farmakokinetinių tyrimų su pacientais, kurių inkstų funkcija sutrikusi arba kuriems atliekama dializė, neatlikta. Atlikus populiacijos farmakokinetinį modeliavimą, nustatyta, kad kreatinino klirensu negalima paaiškinti nustatytų skirtumų tarp pacientų, todėl pacientams, turintiems lengvų ar vidutinio sunkumo inkstų funkcijos sutrikimų, nerekomenduojama keisti vaistinio preparato dozės (žr. 4.2 ir 4.4 skyrius).

Sutrikusi kepenų funkcija

Neratinibas ekstensyviai metabolizuojamas kepenyse. Vėžiu nesergančių tiriamųjų, turinčių anksčiau nustatytą sunkių kepenų funkcijos sutrikimų (C klasės pagal *Child–Pugh* klasifikaciją) organizme neratinibo klirensas buvo 36 proc. mažesnis, o neratinibo ekspozicija – maždaug 3 kartus didesnė, nei sveikų savanorių organizme (žr. 4.2 ir 4.3 skyrius).

5.3 Ikiklinikinių saugumo tyrimų duomenys

Klinikinių tyrimų metu nepastebėtos nepageidaujamos reakcijos, kurių pasireiškė gyvūnams esant panašiai į klinikinę ekspozicijai ir gali turėti klinikinės reikšmės, yra nurodytos toliau.

Kancerogenezė ir mutagenezė

Ištyrus Nerlynx standartiniame genotoksiškumo tyrimų rinkinyje, nustatyta, kad šis vaistinis preparatas nei klastogeniškas, nei mutageniškas.

Neratinibo metabolitų M3, M6, M7 ir M11 tyrimo standartiniame *in vitro* genotoksiškumo tyrimų rinkinyje rezultatai yra neigiami.

Atlikus 6 mėn. trukmės kancerogeniškumo tyrimą su Tg.rasH2 transgeninėmis pelėmis ir įvertinus 2 metų žiurkių tyrimo duomenis, kancerogeninio poveikio požymių nenustatyta.

Toksinis poveikis reprodukcijai

Tiriant triušius, naudojant dozes, kurias galima laikyti klinikiniu požiūriu svarbiomis, poveikio poravimuisi arba gyvūnų gebėjimui pastoti nenustatyta, bet nustatyta embriono ir (arba) vaisiaus žūties ir vaisiaus morfologinių anomalijų (pvz., kupolo formos galva, išsiplėtę galvos smegenų skilveliai ir deformuoti priekiniai momenėliai bei padidėję priekiniai ir (arba) užpakaliniai momenėliai) atvejų.

Pavojaus aplinkai vertinimas (PAV)

Pavojaus aplinkai vertinimas parodė, kad neratinibas akaivizdžiai gali turėti nuolatinį, bioakumuliacinį ir toksinį poveikį aplinkai (žr. 6.6 skyrių).

6. FARMACINĖ INFORMACIJA

6.1 Pagalbinių medžiagų sąrašas

Tabletės branduolys

Manitolis (E421)

Mikrokristalinė celiuliozė

Krospovidonas

Povidonas

Koloidinis bevandenis silicio oksidas

Magnio stearatas

Tabletės plėvelė

Polivinilo alkoholis

Titano dioksidas (E171)

Makrogolis

Talkas
Raudonasis geležies oksidas (E172)

6.2 Nesuderinamumas

Duomenys nebūtinai.

6.3 Tinkamumo laikas

3 metai.

6.4 Specialios laikymo sąlygos

Buteliuką laikyti sandarų, kad vaistinis preparatas būtų apsaugotas nuo drėgmės.

Šio vaistinio preparato laikymui specialių temperatūros sąlygų nereikalaujama.

6.5 Talpyklės pobūdis ir jos turinys

Baltas apvalus 60 ml didelio tankio polietileno (DTPE) buteliukas su vaikų sunkiai atidaromu polipropileno uždoriu bei užspausu vidiniu sandarinamuoju folijos gaubteliu.

Kiekviename buteliuke su tabletėmis yra DTPE desikanto dėžutė su 1 g silikagelio.

Kiekviename buteliuke yra 180 tablečių.

6.6 Specialūs reikalavimai atliekoms tvarkyti

Šis vaistinis preparatas gali kelti pavojų aplinkai (žr. 5.3 skyrių).

Nesuvartotą vaistinį preparatą ar atliekas reikia tvarkyti laikantis vietinių reikalavimų.

7. REGISTRUOTOJAS

PIERRE FABRE MEDICAMENT
Les Cauquillous
81500 Lavaur
Prancūzija

8. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS (-IAI)

EU/1/18/1311/001

9. REGISTRAVIMO / PERREGISTRAVIMO DATA

Registravimo data 2018 m. rugpjūčio 31 d.

Paskutinio perregistravimo data 2023 m. gegužės 26 d.

10. TEKSTO PERŽIŪROS DATA

Išsami informacija apie šį vaistinį preparatą pateikiama Europos vaistų agentūros tinklalapyje
<https://www.ema.europa.eu>.

II PRIEDAS

- A. GAMINTOJAS (-AI), ATSAKINGAS (-I) UŽ SERIJŲ IŠLEIDIMĄ**
- B. TIEKIMO IR VARTOJIMO SĄLYGOS AR APRIBOJIMAI**
- C. KITOS SĄLYGOS IR REIKALAVIMAI REGISTRUOTOJUI**
- D. SĄLYGOS AR APRIBOJIMAI, SKIRTI SAUGIAM IR VEIKSMINGAM VAISTINIO PREPARATO VARTOJIMUI UŽTIKRINTI**

A. GAMINTOJAS (-AI), ATSAKINGAS (-I) UŽ SERIJŲ IŠLEIDIMĄ

Gamintojo (-ų), atsakingo (-ų) už serijų išleidimą, pavadinimas (-ai) ir adresas (-ai)

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

B. TIEKIMO IR VARTOJIMO SĄLYGOS AR APRIBOJIMAI

Riboto išrašymo receptinis vaistinis preparatas (žr. I priedo [preparato charakteristikų santraukos] 4.2 skyrių).

C. KITOS SĄLYGOS IR REIKALAVIMAI REGISTRUOTOJUI

- **Periodiškai atnaujinami saugumo protokolai (PASP)**

Šio vaistinio preparato PASP pateikimo reikalavimai išdėstyti Direktyvos 2001/83/EB 107c straipsnio 7 dalyje numatytame Sąjungos referencinių datų sąrašė (*EURD* sąrašė), kuris skelbiamas Europos vaistų tinklalapyje.

D. SĄLYGOS AR APRIBOJIMAI, ŠKIRTI SAUGIAM IR VEIKSMINGAM VAISTINIO PREPARATO VARTOJIMUI UŽTIKRINTI

- **Rizikos valdymo planas (RVP)**

Registruotojas atlieka reikalaujamą farmakologinio budrumo veiklą ir veiksmus, kurie išsamiai aprašyti registracijos bylos 1.8.2 modulyje pateiktame RVP ir suderintose tolesnėse jo versijose.

Atnaujintas rizikos valdymo planas turi būti pateiktas:

- pareikalavus Europos vaistų agentūrai;
- kai keičiama rizikos valdymo sistema, ypač gavus naujos informacijos, kuri gali lemti didelį naudos ir rizikos santykio pokytį arba pasiekus svarbų (farmakologinio budrumo ar rizikos mažinimo) etapą.

- **Papildomos rizikos mažinimo priemonės**

Prieš pateikdamas Nerlynx kiekvienos valstybės narės rinkai, registruotojas turi susitarti su nacionaline kompetentinga institucija dėl mokomosios programos turinio ir formos, įskaitant komunikacijos priemones, platinimo sąlygas ir kitus programos aspektus.

Registruotojas privalo užtikrinti, kad kiekvienoje valstybėje narėje, kurioje Nerlynx prekiaujama, visi sveikatos priežiūros specialistai, kurie turėtų išrašyti (išduoti) Nerlynx savo pacientams, taip pat visi pacientai ir (arba) juos slaugantys asmenys gautų tokį mokomosios medžiagos rinkinį:

- gydytojui skirtą mokomąją medžiagą;
- pacientui skirtą informacijos rinkinį.

Gydytojui skirtoje mokomojoje medžiagoje turi būti:

- preparato charakteristikų santrauka;
- vadovas sveikatos priežiūros specialistams;
- pacientui skirta mokomoji medžiaga.
 - **Sveikatos priežiūros specialistams skirtame vadove** privalo būti tokia pagrindinė informacija:
- preparato pavadinimas, veiklioji medžiaga ir patvirtinta preparato indikacija;
- aktuali informacija saugumo klausimu „Toksinis poveikis virškinimo traktui. Viduriavimas“ (pvz., apie šio nepageidaujamo reiškimo rimtumą, sunkumą, dažnį, laiką iki jo pradžios, trukmę, panaikinimą, kai taikytina);
- duomenys apie pacientus, kuriems kyla didesnė šio nepageidaujamo reiškimo rizika;
- pagrindinė informacija, kurią reikia perduoti konsultuojant pacientus apie tai, kaip išvengti toksinio poveikio virškinimo traktui ir jį sumažinti, taikant atitinkamas stebėjimo ir valdymo priemones:
 - informacija apie profilaktinį gydymą vaistiniu preparatu nuo viduriavimo;
 - informacija apie mitybos pokyčius;
 - informacija apie dozės keitimą (kartu su gairėmis, kaip koreguoti dozes) ir gydymo nutraukimą;
- informacija apie tai, kaip svarbu konsultacijos pabaigoje pacientams ir (arba) juos slaugantiems asmenims perduoti mokomąją medžiagą;
- pastabos apie tai, kaip svarbu pranešti apie nepageidaujamas reakcijas į vaistą.

➤ **Pacientui skirta mokomoji medžiaga**

Pacientui skirtame informacijos rinkinyje turi būti:

- informacinis lapelis pacientui;
- pacientui ir (arba) jį slaugančiam asmeniui skirtas gydymo vadovas;
- „Mano gydymo žurnalas“.

Pacientui ir (arba) jį slaugančiam asmeniui skirtame vadove privalo būti tokia pagrindinė informacija (išdėstyta ne specialistams skirta kalba):

- preparato pavadinimas, veiklioji medžiaga ir patvirtinta preparato indikacija;
- aktuali informacija apie toksinį poveikį virškinimo traktui (viduriavimą) (pvz., išsami informacija apie požymius ir simptomus (rimtumą, sunkumą, dažnį, laiką iki pradžios, trukmę, riziką ir padarinius));

- pagrindinė informacija apie tai, kaip išvengti toksinio poveikio virškinimo traktui ir jį sumažinti, taikant atitinkamas stebėjimo (nuoroda į gydymo žurnalą) ir valdymo priemones:
 - informacija apie profilaktinį gydymą vaistiniu preparatu nuo viduriavimo;
 - informacija apie mitybos pokyčius;
 - informacija apie tai, kokiais atvejais reikia pranešti sveikatos priežiūros specialistui ir kodėl svarbu tai padaryti, siekiant toliau koreguoti gydymą;
- pastabos apie tai, kad svarbu perskaityti informacinį lapelį pacientui;
- pastabos apie tai, kaip svarbu pranešti apie nepageidaujamas reakcijas į vaistą.

III PRIEDAS
ŽENKLINIMAS IR PAKUOTĖS LAPELIS

A. ŽENKLINIMAS

INFORMACIJA ANT IŠORINĖS IR VIDINĖS PAKUOTĖS**DĖŽUTĖ IR BUTELIUKAS****1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS**

Nerlynx 40 mg plėvele dengtos tabletės
neratinibas

2. VEIKLIOJI (-IOS) MEDŽIAGA (-OS) IR JOS (-Ų) KIEKIS (-IAI)

Kiekvienoje plėvele dengtoje tabletėje yra neratinibo maleato, kurio kiekis atitinka 40 mg neratinibo.

3. PAGALBINIŲ MEDŽIAGŲ SĄRAŠAS**4. FARMACINĖ FORMA IR KIEKIS PAKUOTĖJE**

180 tablečių

5. VARTOJIMO METODAS IR BŪDAS (-AI)

Prieš vartojimą perskaitykite pakuotės lapelį.
Vartoti per burną.

**6. SPECIALUS ĮSPĖJIMAS, KAD VAISTINIŲ PREPARATŲ BŪTINA LAIKYTI
VAIKAMS NEPASTEBIMOJE IR NEPASIEKIAMOJE VIETOJE**

Laikyti vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.

7. KITAS (-I) SPECIALUS (-ŪS) ĮSPĖJIMAS (-AI) (JEI REIKIA)

Nenurykite desikanto.

8. TINKAMUMO LAIKAS

Tinka iki

9. SPECIALIOS LAIKYMO SĄLYGOS

Buteliuką laikyti sandarų, kad vaistas būtų apsaugotas nuo drėgmės.

10. SPECIALIOS ATSARGUMO PRIEMONĖS DĖL NESUVARTOTO VAISTINIO PREPARATO AR JO ATLIEKŲ TVARKYMO (JEI REIKIA)

Nesuvartotą vaistą ar atliekas reikia tvarkyti laikantis vietinių reikalavimų.

11. REGISTRUOTOJO PAVADINIMAS IR ADRESAS

PIERRE FABRE MEDICAMENT
Les Cauquillous
81500 Lavour
Prancūzija

12. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS (-IAI)

EU/1/18/1311/001

13. SERIJOS NUMERIS

Serija

14. PARDAVIMO (IŠDAVIMO) TVARKA

15. VARTOJIMO INSTRUKCIJA

16. INFORMACIJA BRAILIO RAŠTU

Dėžutė:
nerlynx 40 mg

17. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – 2D BRŪKŠNINIS KODAS

Dėžutė:
2D brūkšninis kodas su nurodytu unikaliu identifikatoriumi.

18. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – ŽMONĖMS SUPRANTAMI DUOMENYS

Dėžutė
PC
SN
NN

B. PAKUOTĖS LAPELIS

Pakuotės lapelis: informacija pacientui

Nerlynx 40 mg plėvele dengtos tabletės neratinibas

Atidžiai perskaitykite visą šį lapelį, prieš pradėdami vartoti vaistą, nes jame pateikiama Jums svarbi informacija.

- Neišmeskite šio lapelio, nes vėl gali prireikti jį perskaityti.
- Jeigu kiltų daugiau klausimų, kreipkitės į gydytoją arba vaistininką.
- Šis vaistas skirtas tik Jums, todėl kitiems žmonėms jo duoti negalima. Vaistas gali jiems pakenkti (net tiems, kurių ligos požymiai yra tokie patys kaip Jūsų).
- Jeigu pasireiškė šalutinis poveikis (net jeigu jis šiame lapelyje nenurodytas), kreipkitės į gydytoją arba vaistininką. Žr. 4 skyrių.

Apie ką rašoma šiame lapelyje?

1. Kas yra Nerlynx ir kam jis vartojamas
2. Kas žinotina prieš vartojant Nerlynx
3. Kaip vartoti Nerlynx
4. Galimas šalutinis poveikis
5. Kaip laikyti Nerlynx
6. Pakuotės turinys ir kita informacija

1. Kas yra Nerlynx ir kam jis vartojamas

Kas yra Nerlynx

Nerlynx sudėtyje yra veikliosios medžiagos neratinibo. Jis priskiriamas prie vaistų, vadinamų tirozinkinazės inhibitoriais, kuriais slopinamos vėžinės ląstelės ir gydomas krūties vėžys.

Kam Nerlynx vartojamas

Nerlynx skiriamas pacientams, kuriems diagnozuotas ankstyvos stadijos krūties vėžys:

- su hormonų receptorių raiška (HR teigiamas) ir padidėjusia žmogaus epidermio augimo faktoriaus receptoriaus 2 (HER2) ekspresija arba HER2 geno amplifikacija (vėžys yra HER2 teigiamas), ir
- kuris anksčiau buvo gydomas trastuzumabu, o gydymas buvo baigtas mažiau nei prieš metus.

HER2 receptorių – tai baltymas, kurio yra organizmo ląstelių paviršiuje. Jis padeda kontroliuoti sveikų krūties ląstelių augimą. Esant krūties vėžiui su padidėjusia HER2 ekspresija arba HER2 geno amplifikacija, vėžinių ląstelių paviršiuje yra padidėjęs kiekis HER2 receptorių. Dėl to vėžinės ląstelės dalijasi ir auga greičiau.

Hormonų receptoriai taip pat yra baltymai, pasižymintys ekspresija tam tikrų audinių ląstelių viduje. Estrogenai ir progesteronas prisiriša prie šių baltymų ir reguliuoja ląstelių aktyvumą. Esant HR teigiamam krūties vėžiui, estrogenai ir/arba progesteronas skatina vėžinių ląstelių dalinimąsi ir augimą.

Prieš vartojant Nerlynx, turi būti ištirta, ar Jums diagnozuotas vėžys yra HR teigiamas ir ar padidėjusi HER2 ekspresija arba HER2 geno amplifikacija. Taip pat Jums turi būti taikytas gydymas preparatais su trastuzumabu.

Kaip veikia Nerlynx

Nerlynx veikia slopindamas vėžinių ląstelių paviršiuje esančius HER2 receptorių. Tai padeda sustabdyti ląstelių dalijimąsi ir augimą.

2. Kas žinotina prieš vartojant Nerlynx

Nerlynx vartoti draudžiama:

- jeigu yra alergija neratinibui arba bet kuriai pagalbinei šio vaisto medžiagai (jos išvardytos 6 skyriuje);
- jeigu sergate sunkia kepenų liga (atitinka C klasę pagal Child-Pugh skalę);
- jeigu vartojate vaistą, dėl kurio labai padaugėja kepenų fermentų (CYP3A4), ir (arba) vaistų nešiklį (P-gp), pavyzdžiui:
 - rifampiciną (vaistą nuo tuberkuliozės);
 - karbamazepiną arba fenitoiną (vaistų nuo epilepsijos priepuolių);
 - jonažolės preparatų (augalinių vaistų nuo depresijos).

Įspėjimai ir atsargumo priemonės

Pasitarkite su gydytoju arba vaistininku, prieš pradėdami vartoti Nerlynx.

Pradedant vartoti Nerlynx, reikia vartoti vaistą nuo viduriavimo

Ankstyvame gydymo laikotarpio etape Nerlynx gali sukelti viduriavimą. Tai gali nutikti daugiau nei vieną kartą. Jums būtina vartoti vaistą nuo viduriavimo, kurį rekomendavo Jūsų gydytojas, kad nepradėtumėte stipriai viduriuoti ir kad gydymo Nerlynx laikotarpiu Jums neišsivystytų dehidracija (skysčių trūkumas organizme). Viduriavimui kontroliuoti gali reikėti keisti mitybą (įskaitant vartojamo skysčių kiekio korekciją) ir atitinkamai koreguoti Nerlynx dozę.

Tyrimai ir patikrinimai dėl kepenų funkcijos sutrikimų

Nerlynx gali sukelti kepenų funkcijos pokyčius, kuriuos galima nustatyti atlikus kraujo tyrimus. Prieš pradėdami gydymą Nerlynx ir gydymo šiuo vaistu laikotarpiu Jūsų gydytojas atliks Jums kraujo tyrimus. Jūsų gydytojas nutrauks gydymą Nerlynx, jei atlikę kepenų tyrimus, nustatys Jums sunkių kepenų funkcijos sutrikimų.

Jūsų gydytojas turi atidžiai Jus stebėti, jeigu Jums yra:

- sutrikusi inkstų funkcija;
- lėtinis virškinimo trakto sutrikimas;
- širdies sutrikimai arba jei esate sirgę širdies liga;
- odos ir poodinio audinio sutrikimai.

Senyvo amžiaus žmonėms:

Jūsų gydytojas turi atidžiai Jus stebėti, jei esate 65 metų ar vyresni.

Vaikams ir paaugliams

Negalima vartoti jaunesniems nei 18 metų vaikams ir paaugliams. Nerlynx saugumas ir veiksmingumas šioje amžiaus grupėje neištirti.

Kiti vaistai ir Nerlynx

Jeigu vartojate ar neseniai vartojote kitų vaistų arba dėl to nesate tikri, apie tai pasakykite gydytojui arba vaistininkui. Nerlynx ir (arba) kartu vartojamų kitų vaistų veiksmingumas ir (arba) saugumas gali pasikeisti. Tai būtina, nes Nerlynx gali turėti įtakos kai kurių kitų vaistų veikimui. Kiti vaistai taip pat gali turėti įtakos Nerlynx veikimui.

Kai kuriais atvejais Jūsų gydytojas gali koreguoti dozę arba atidžiai Jus stebėti.

Visų pirma pasakykite savo gydytojui arba vaistininkui, jeigu vartojate bent vieną iš šių vaistų:

- rifampiciną – vaistą nuo tuberkuliozės;
- karbamazepiną, fenobarbitalį, fenitoiną arba primidoną – vaistų nuo epilepsijos priepuolių;
- jonažolės preparatų – augalinių preparatų nuo depresijos;
- ketokonazolą, vorikonazolą, itrakonazolą arba flukonazolą – vaistų nuo grybelinių infekcijų;
- eritromiciną, klaritromiciną, troleandomiciną arba ciprofloksaciną – vaistų nuo bakterinių infekcijų;

- proteazės inhibitorių (tokių kaip ritonavirą, lopinavirą, sakvinavirą, nelfinavirą, atazanavirą, indinavirą, efavirenzą, etraviriną) arba vaistų, vartojamų kartu su antivirusiniu ŽIV gydymu (kobicistatą) – antivirusinių vaistų;
- nefazodoną – vaistą nuo depresijos
- diltiazemą arba verapamilį – vaistų nuo aukšto kraujospūdžio ir krūtinės skausmo;
- bozentaną – vaistą, skirtą plaučių arterijos aukštam kraujospūdžiui gydyti;
- dabigatraną arba digoksiną – vaistų nuo širdies funkcijos sutrikimų;
- statinus (tokius kaip rozuvastatiną) – vaistą nuo padidėjusio cholesterolio kiekio;
- deksametazoną – vaistą nuo uždegimo (kortikosteroidus);
- kolchiciną – vaistą nuo uždegimo, skirtą podagrai gydyti;
- irinotekaną – vaistą nuo gaubtinės žarnos vėžio;
- sulfasalaziną – vaistą nuo uždegiminių žarnyno ligų;
- ciklosporiną, everolimą, sirolimą ir takrolimą – imuninę sistemą slopinančius vaistus;
- fluvoksaminą – vaistą, vartojamą depresinėms būklėms ir obsesiniams kompulsiniams sutrikimams gydyti;
- vaistų nuo skrandžio sutrikimų:
 - lansoprazolo ar omeprazolo, vadinamų protonų siurblio inhibitoriais (PSI), nerekomenduojama vartoti;
 - H₂ receptorių blokatorių (tokių kaip ranitidinas). Nerlynx reikia vartoti bent 2 valandas prieš arba 10 valandų po H₂ receptorių blokatorių dozės vartojimo;
 - skrandžio rūgštingumą mažinančių vaistų – šių vaistų ir Nerlynx reikia vartoti darant bent 3 valandų pertrauką.

Jeigu Jums aktualus bent vienas iš minėtų teiginių (arba Jūs nesate dėl to tikri), prieš pradėdami vartoti Nerlynx, pasitarkite su savo gydytoju arba vaistininku.

Nerlynx vartojimas su maistu ir gėrimais

Vartodami Nerlynx, nevartokite greipfrutų ir granatų, t. y. negalite jų valgyti, gerti jų sulčių ir vartoti papildų, kurių sudėtyje gali būti greipfrutų ir granatų. To negalima daryti, nes šie vaisiai gali sąveikauti su Nerlynx ir turėti įtakos vaisto veikimui.

Nėštumas

Jeigu esate nėščia, prieš skirdamas šį vaistą Jums, gydytojas įvertins jo galimą naudą Jums ir vaisiui keliamą riziką. Jeigu pastotumėte vartodama šį vaistą, gydytojas įvertins tolesnio gydymo šiuo vaistu galimą naudą Jums ir vaisiui keliamą riziką.

Kontracepcija

Galintys pastoti moterys turi naudoti veiksmingas kontracepcijos priemones, įskaitant barjerines priemones:

- vartodamos Nerlynx ir
- vieną mėnesį nuo gydymo šiuo vaistu pabaigos.

Vyrai turi naudoti veiksmingas barjerines kontracepcijos priemones, pvz., prezervatyvą:

- vartodami Nerlynx ir
- tris mėnesius nuo gydymo šiuo vaistu pabaigos.

Žindymas

Prieš pradėdami vartoti Nerlynx, pasitarkite su gydytoju, jeigu žindote arba ketinate žindyti, nes nėra žinoma, ar nedideli šio vaisto kiekiai gali patekti į Jūsų pieną. Jūsų gydytojas aptars su Jumis Nerlynx vartojimo šiuo laikotarpiu naudą ir keliamą riziką.

Vairavimas ir mechanizmų valdymas

Nerlynx gebėjimą vairuoti ir valdyti mechanizmus veikia silpnai. Nerlynx sukeliama šalutinis poveikis (pvz., dehidratacija ir svaigulys, kurį gali sukelti viduriavimas, taip pat nuovargis ir apalpimas) gali pakenkti gebėjimui atlikti užduotis, kurioms būtinas gebėjimas priimti sprendimus, taip pat motoriniai arba kognityviniai (pažintiniai) gebėjimai.

3. Kaip vartoti Nerlynx

Visada vartokite šį vaistą tiksliai, kaip nurodė gydytojas. Jeigu abejojate, kreipkitės į gydytoją arba vaistininką.

Kiek Nerlynx vartoti

Rekomenduojama dozė yra 6 tabletės kartą per parą (iš viso 240 mg).

- Tabletes išgerkite valgio metu. Jų negalima smulkinti ar tirpinti.
- Visas tabletes užsigerkite vandeniu, vaistą vartokite maždaug tuo pačiu metu kiekvieną dieną, geriau – ryte.

Gydymo trukmė – vieni metai.

Jei Jums pasireiškia šalutinis poveikis, Jūsų gydytojas gali koreguoti dozę arba laikinai ar visiškai nutraukti gydymą.

Pradedant vartoti Nerlynx, reikia vartoti vaistą nuo viduriavimo

Ankstyvame gydymo etape Nerlynx gali sukelti viduriavimą, jeigu pacientas nevartoja vaisto viduriavimui išvengti ar sumažinti. Paprastai viduriuoti pradedama ankstyvame gydymo Nerlynx etape ir viduriavimas gali būti stiprus ir pasikartojantis bei sukelti dehidrataciją. Jūsų gydytojas Jums pasakys, kaip pritaikyti savo mitybą ir vartojamą skysčių kiekį.

- Pradėkite vartoti gydytojo paskirtą vaistą nuo viduriavimo išgėrę pirmą Nerlynx dozę.
- Gydytojas pasakys Jums, kaip vartoti vaistą nuo viduriavimo.
- Vartokite vaistą nuo viduriavimo pirmus 1–2 gydymo Nerlynx mėnesius. Jūsų gydytojas pasakys Jums, ar praėjus pirmiems dviem mėnesiams Jums reikės toliau vartoti vaistą nuo viduriavimo viduriavimui kontroliuoti.
- Jūsų gydytojas taip pat pasakys Jums, jeigu dėl viduriavimo Jums reikės pakeisti Nerlynx dozę.

Ką daryti pavartojus per didelę Nerlynx dozę

Jeigu pavartojote per didelę Nerlynx dozę, nedelsdami kreipkitės į gydytoją arba ligoninę. Pasiimkite vaisto pakuotę su savimi.

Šalutinio poveikio reiškiniai, kurie siejami su per didele Nerlynx doze, yra viduriavimas, pykinimas, vėmimas ir dehidratacija.

Pamiršus pavartoti Nerlynx

- Pamiršus išgerti Nerlynx dozę, kitą dozę reikia išgerti kitą dieną.
- Negalima vartoti dvigubos dozės norint kompensuoti praleistą dozę.

Nustojus vartoti Nerlynx

- Nenustokite vartoti Nerlynx, prieš tai nepasitarę su savo gydytoju.

Jeigu kiltų daugiau klausimų dėl šio vaisto vartojimo, kreipkitės į gydytoją ar vaistininką.

4. Galimas šalutinis poveikis

Šis vaistas, kaip ir visi kiti, gali sukelti šalutinį poveikį, nors jis pasireiškia ne visiems žmonėms. Vartojant šį vaistą, gali pasireikšti toliau nurodyti šalutinio poveikio reiškiniai.

Viduriavimas

Ankstyvame gydymo etape Nerlynx gali sukelti viduriavimą (padidėjęs tuštinimosi dažnis per dieną ir (arba) išmatų konsistencijos pokyčiai), jeigu pacientas nevartoja vaistų viduriavimui išvengti ar sumažinti. Viduriavimas gali būti stiprus ir Jums gali išsivystyti dehidratacija. Daugiau informacijos apie gydymą nuo viduriavimo, kurį reikia vartoti vartojant Nerlynx, rasite 3 skyriuje.

Pasitarkite su gydytoju, jeigu:

- Jūs viduriuojate ir viduriavimas nepraeina – gydytojas patars Jums, kaip kontroliuoti viduriavimą;
- Jums svaigsta galva arba silpna dėl viduriavimo – jeigu Jūsų gydytojas nepasiekiamas, nedelsdami vykite į ligoninę.

Kepenų funkcijos sutrikimai

Nerlynx gali sukelti kepenų funkcijos pokyčius, kuriuos galima nustatyti atlikus kraujo tyrimus. Jums gali pasireikšti (arba nepasireikšti) kepenų funkcijos sutrikimų požymiai arba simptomai (pvz., odos ir (arba) akių pageltimas, šlapimo patamsėjimas arba išmatų pašviesėjimas). Prieš pradėdant gydymą Nerlynx ir gydymo šiuo vaistu laikotarpiu gydytojas atliks Jums kraujo tyrimus. Gydytojas nutrauks gydymą Nerlynx, jei atlikęs kepenų tyrimus, nustatys Jums sunkių kepenų funkcijos sutrikimų.

Kiti šalutinio poveikio reiškiniai

Kreipkitės į savo gydytoją arba vaistininką, jeigu Jums pasireikštų bent vienas iš toliau nurodytų šalutinio poveikio reiškinį.

Labai dažni šalutinio poveikio reiškiniai (gali pasireikšti ne rečiau kaip 1 iš 10 asmenų):

- viduriavimas,
- pilvo skausmas, pykinimas arba vėmimas, sumažėjęs apetitas;
- burnos gleivinės uždegimas, įskaitant pūsleles arba burnos išopėjimą;
- išbėrimas;
- raumenų spazmai arba mėšlungis;
- stiprus nuovargis.

Dažni šalutinio poveikio reiškiniai (gali pasireikšti rečiau kaip 1 iš 10 asmenų):

- deginimo pojūtis šlapinantis, dažnai kylantis ir neatidėliotinas noras šlapintis (tai gali būti šlapimo takų infekcijos simptomai);
- dehidratacija;
- apalpinimas;
- nosies kraujavimas;
- šiek tiek sutrikęs virškinimas (pilvo pūtimas, virškinimo sutrikimai);
- burnos džiūvimas;
- pakitę kraujo tyrimų dėl kepenų funkcijos rodikliai (padidėjęs fermentų alanino aminotransferazės ir aspartato aminotransferazės aktyvumas);
- nagų sutrikimai, įskaitant nagų skilinėjimą arba spalvos pokyčius;
- išsausėjusi oda, įskaitant sutrūkinėjusią odą;
- pakitę inkstų funkcijos tyrimų rodikliai;
- svorio mažėjimas.

Nedažni šalutinio poveikio reiškiniai (gali pasireikšti rečiau kaip 1 iš 100 asmenų):

- inkstų nepakankamumas;
- pakitę kraujo tyrimų dėl kepenų funkcijos rodikliai (t. y., padidėjęs bilirubino kiekis kraujyje).

Kreipkitės į gydytoją arba vaistininką, jeigu Jums pasireikštų bent vienas iš minėtų šalutinio poveikio reiškinį.

Pranešimas apie šalutinį poveikį

Jeigu pasireiškė šalutinis poveikis, įskaitant šiame lapelyje nenurodytą, pasakykite gydytojui arba vaistininkui. Apie šalutinį poveikį taip pat galite pranešti tiesiogiai naudodamiesi [V priede nurodyta nacionaline pranešimo sistema](#) *. Pranešdami apie šalutinį poveikį galite mums padėti gauti daugiau informacijos apie šio vaisto saugumą.

5. Kaip laikyti Nerlynx

Šį vaistą laikykite vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.

Ant buteliuko ir dėžutės po „Tinka iki“ nurodytam tinkamumo laikui pasibaigus, šio vaisto vartoti negalima. Vaistas tinkamas vartoti iki paskutinės nurodyto mėnesio dienos.

Šio vaisto laikymui specialių temperatūros sąlygų nereikalaujama. Buteliuką laikyti sandarų, kad vaistas būtų apsaugotas nuo drėgmės.

Pastebėjus, kad pakuotė arba plomba pažeista (pvz., pažeistas vidinis sandarinamasis gaubtelis), šio vaisto vartoti negalima.

Vaistų negalima išmesti į kanalizaciją arba su buitinėmis atliekomis. Kaip išmesti nereikalingus vaistus, klauskite vaistininko. Šios priemonės padės apsaugoti aplinką.

6. Pakuotės turinys ir kita informacija

Nerlynx sudėtis

- Veiklioji medžiaga yra neratinibas. Kiekvienoje plėvele dengtoje tabletėje yra neratinibo maleato, kurio kiekis atitinka 40 mg neratinibo.
- Pagalbinės medžiagos yra:
 - tabletės branduolys – manitolis (E421), mikrokristalinė celiuliozė, krosповidonas, povidonas, bevandenis koloidinis silicio dioksidas, magnio stearatas;
 - tabletės plėvelė – polivinilo alkoholis, titano dioksidas (E171), makrogolis, talkas, raudonasis geležies oksidas (E172).

Nerlynx išvaizda ir kiekis pakuotėje

Plėvele dengtos tabletės yra raudonos spalvos, ovalios formos; ant vienos tabletės pusės įspaustas užrašas „W104“, o kita pusė lygi.

Nerlynx plėvele dengtos tabletės supakuotos baltame apvaliame didelio tankio polietileno (DTPE) buteliuke su vaikų sunkiai atidaromu polipropileno uždoriu ir užspaustu vidiniu sandarinamuoju folijos gaubtelio, kuris nuplėšiamas kaip plomba. Kiekviename buteliuke yra 180 plėvele dengtų tablečių.

Kiekviename buteliuke su tabletėmis yra DTPE desikanto dėžutė su 1 g silikagelio. Nenurykite desikanto. Laikykite jį buteliuko viduje.

Registruotojas

PIERRE FABRE MEDICAMENT
Les Cauquillous
81500 Lavour
Prancūzija

Gamintojas

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

Šis pakuotės lapelis paskutinį kartą peržiūrėtas MMMM m. {mėnesio} mėn.

Kiti informacijos šaltiniai

Išsami informacija apie šį vaistą pateikiama Europos vaistų agentūros tinklalapyje <https://www.ema.europa.eu>.
