

I PIELIKUMS
ZĀĻU APRAKSTS

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Nerlynx 40 mg apvalkotās tabletes

2. KVALITATĪVAIS UN KVANTITATĪVAIS SASTĀVS

Katra apvalkotā tablete satur neratiniba maleātu, kas atbilst 40 mg neratiniba (*neratinibum*).

Pilnu palīgvielu sarakstu skatīt 6.1. apakšpunktā.

3. ZĀĻU FORMA

Apvalkotā tablete.

Ovālas formas sarkana apvalkotā tablete ar iespaidumu W104 vienā pusē. Tabletes izmēri ir 10,5 mm x 4,3 mm, biezums 3,1 mm.

4. KLĪNISKĀ INFORMĀCIJA

4.1 Terapeitiskās indikācijas

Nerlynx ir indicētas pagarinātajai adjuvantai terapijai pieaugušiem pacientiem, kuriem ir agrīnās stadijas hormonu receptoru pozitīvs HER2 pārmērīgas ekspresijas/amplicifēts krūts vēzis un kuri pabeidza trastuzumaba adjuvantu terapiju mazāk nekā pirms viena gada.

4.2 Devas un lietošanas veids

Terapija ar Nerlynx ir jāuzsāk un jāuzrauga ārstam, kuram ir pieredze pretvēža zāļu lietošanā.

Devas

Nerlynx ieteicamā deva ir 240 mg (sešas 40 mg tabletes) iekšķīgi vienu reizi dienā nepārtraukti viena gada garumā. Nerlynx ir jālieto ēdienreizes laikā, vēlams no rīta. Terapija pacientiem ir jāuzsāk viena gada laikā pēc trastuzumaba terapijas pabeigšanas.

Devu pielāgošana nevēlamu blakusparādību gadījumā

Nerlynx devas ir ieteicams pielāgot atbilstoši individuālam drošumam un zāļu panesamībai. Dažu nevēlamu blakusparādību ārstēšanai var būt jāpārtrauc devas lietošana un/vai jāsamazina deva, kā norādīts 1. tabulā, 2. tabulā, 3. tabulā, un 4. tabulā.

Terapija ar Nerlynx ir jāpārtrauc pacientiem:

- kuriem ar ārstēšanu saistītā toksicitāte nesamazinās līdz 0. vai 1. pakāpei;
- kuriem toksicitātes rezultātā terapija ir aizkavēta vairāk nekā par 3 nedēļām;
- kuriem ir 120 mg dienā devas nepanesamība.

Citās klīniskajās situācijās devu var pielāgot atbilstoši klīniskajām indikācijām (piemēram, atbilstoši nepanesamai toksicitātei, pastāvīgām 2. pakāpes nevēlamām blakusparādībām utt.).

1. tabula. Nerlynx devu pielāgošana nevēlamu blakusparādību gadījumā

Devas līmenis	Nerlynx deva
Ieteicamā sākuma deva	240 mg dienā
Pirmā devas samazināšana	200 mg dienā
Otrā devas samazināšana	160 mg dienā
Trešā devas samazināšana	120 mg dienā

2. tabula. Nerlynx devu pielāgošana un terapija – vispārīga toksicitāte*

Toksicitātes smaguma pakāpe [†]	Darbība
3. pakāpe	Jāpārtrauc Nerlynx lietošana, līdz 3 nedēļu laikā pēc terapijas pārtraukšanas atkal tiek sasniegta ≤ 1 . pakāpe vai sākotnējais stāvoklis. Pēc tam jāatsāk lietot nākamo zemāko Nerlynx devu. Ja 3 nedēļu laikā neizdodas sasniegt pakāpi, kas zemāka par 3. pakāpi, pilnīgi jāpārtrauc Nerlynx lietošana
4. pakāpe	Pilnīgi jāpārtrauc Nerlynx lietošana

*Caurejas un hepatotoksicitātes ārstēšanu skatīt turpmāk 3. tabulā un 4. tabulā.

[†] Atbilstoši CTCAE v4.0.

Devas pielāgošana caurejas gadījumā

Caurejas ārstēšanai ir jālieto pareiza pretcaurejas zāļu deva, jāmaina uzturs un atbilstoši jāpielāgo Nerlynx deva. Vadlīnijas par Nerlynx devas pielāgošanu caurejas gadījumā ir norādītas 3. tabulā.

3. tabula. Devas pielāgošana caurejas gadījumā

Caurejas smaguma pakāpe*	Darbība
1. pakāpes caureja [par < 4 vēdera izejas reizēm dienā vairāk, salīdzinot ar sākotnējo stāvokli] 2. pakāpes caureja [par 4-6 vēdera izejas reizēm dienā vairāk, salīdzinot ar sākotnējo stāvokli], kas ilgst līdz 5 dienām 3. pakāpes caureja [par ≥ 7 vēdera izejas reizēm dienā vairāk, salīdzinot ar sākotnējo stāvokli; nesaturēšana; indicēta hospitalizācija; ierobežota spēja parūpēties par sevi], kas ilgst 2 vai mazāk dienu	- Jāpielāgo pretcaurejas zāļu deva - Jāmaina uzturs - Jāuzņem aptuveni 2 l šķidruma dienā, lai neizraisītu dehidratāciju - Līdzko atkal tiek sasniegta ≤ 1. pakāpe vai sākotnējais stāvoklis, jāapsver katrā nākamajā Nerlynx lietošanas reizē profilaktiski lietot pretcaurejas zāles (skatīt 4.4. apakšpunktu)
- Jebkura pakāpe ar komplikācijām[†] 2. pakāpes caureja, kas ilgst 5 dienas vai ilgāk[‡] 3. pakāpes caureja, kas ilgst no 2 dienām līdz 3 nedēļām[‡]	- Jāpārtrauc Nerlynx lietošana - Jāmaina uzturs - Jāuzņem aptuveni 2 l šķidruma dienā, lai neizraisītu dehidratāciju - Ja vienas nedēļas laikā vai ātrāk caureja samazinās līdz ≤ 1. pakāpei, jāatsāk lietot iepriekšējā Nerlynx deva - Ja caureja samazinās līdz ≤ 1. pakāpei ilgāk nekā vienas nedēļas laikā, terapija jāturpina ar samazinātu Nerlynx devu (skatīt 1. tabulu) - Līdzko atkal tiek sasniegta ≤ 1. pakāpe vai sākotnējais stāvoklis, jāapsver katrā nākamajā Nerlynx lietošanas reizē profilaktiski lietot pretcaurejas zāles (skatīt 4.4. apakšpunktu) - Ja 3. pakāpes caureja saglabājas ilgāk par 3 nedēļām, pilnīgi jāpārtrauc Nerlynx lietošana
4. pakāpes caureja [dzīvībai bīstamas sekas; indicēta neatliekama medicīniska iejaukšanās]	Pilnīgi jāpārtrauc Nerlynx lietošana
Caureja atkārtojas 2. vai lielākā smaguma pakāpē, lietojot 120 mg dienā	Pilnīgi jāpārtrauc Nerlynx lietošana

* Atbilstoši CTCAE v4.0.

[†] Komplikācijas ir dehidratācija, drudzis, hipotensija, nieru mazspēja, 3. pakāpes vai 4. pakāpes neitropēnija.

‡ Neskatoties uz optimālās medikamentozas terapijas izmantošanu.

Devas pielāgošana hepatotoksicitātes gadījumā

Vadlīnijas par Nerlynx devas pielāgošanu aknu toksicitātes gadījumā ir norādītas 4. tabulā. (skatīt 4.4. apakšpunktu).

4. tabula. Devas pielāgošana hepatotoksicitātes gadījumā

Hepatotoksicitātes smaguma pakāpe*	Darbība
3. pakāpes ALAT līmenis ($>5-20 \times$ NAR) VAI 3. pakāpes bilirubīna līmenis ($>3-10 \times$ NAR)	- Jāpārtrauc Nerlynx lietošana, līdz tiek sasniegta $\leq 1.$ pakāpe - Jānovērtē citi cēloņi - Ja $\leq 1.$ pakāpe tiek sasniegta 3 nedēļu laikā, jāatsāk lietot nākamā zemākā Nerlynx deva. Ja, neskatoties uz vienu devas samazinājumu, atkārtoti rodas 3. pakāpes ALAT vai bilirubīna līmenis, pilnīgi jāpārtrauc Nerlynx lietošana - Ja 3. pakāpes hepatotoksicitāte saglabājas ilgāk par 3 nedēļām, pilnīgi jāpārtrauc Nerlynx lietošana
4. pakāpes ALAT līmenis ($>20 \times$ NAR) VAI 4. pakāpes bilirubīna līmenis ($>10 \times$ NAR)	- Pilnīgi jāpārtrauc Nerlynx lietošana - Jānovērtē citi cēloņi

NAR = normas augšējā robeža; ALAT = alanīna aminotransferāze.

* Atbilstoši CTCAE v4.0.

Izlaistā deva

Izlaistās devas nedrīkst lietot, un terapija jāturpina ar nākamā plānoto dienas devu (skatīt 4.9. apakšpunktu).

Greipfrūti un granātāboli

Neratiniba lietošana kopā ar greipfrūtiem vai granātāboliem/greipfrūtu vai granātābolu sulu nav ieteicama (skatīt 4.4. un 4.5. apakšpunktu).

CYP3A4/P-gp inhibitoru lietošana

Ja nevar izvairīties no inhibitora lietošanas, jāsamazina Nerlynx deva:

- līdz 40 mg (viena 40 mg tablete), ko lieto vienu reizi dienā kopā ar spēcīgu CYP3A4/P-gp inhibitoru.
- līdz 40 mg (viena tablete), ko lieto vienu reizi dienā kopā ar vidēji spēcīgu CYP3A4/P-gp inhibitoru. Ja šai devai ir laba panesamība, jāpalielina līdz 80 mg vismaz vienu nedēļu, pēc tam līdz 120 mg vismaz 1 nedēļu un līdz 160 mg kā maksimālo dienas devu. Pacienti rūpīgi jākontrolē, it īpaši vai nerodas ietekme uz kuņģa-zarnu traktu, tai skaitā caureja un hepatotoksicitāte.

Pēc spēcīga vai vidēji spēcīga CYP3A4/P-gp inhibitora lietošanas pārtraukšanas, jāatsāk iepriekšējās Nerlynx 240 mg devas lietošana (skatīt 4.4., 4.5. un 5.2. apakšpunktu).

H₂ receptoru antagonisti un antacīdi

Ja tiek lietoti H₂ receptoru antagonisti, Nerlynx ir jālieto vismaz 2 stundas pirms vai 10 stundas pēc H₂ receptoru antagonistu lietošanas. Starp Nerlynx devas un antacīda devas lietošanu ir jābūt vismaz 3 stundu intervālam (skatīt 4.4., 4.5. un 5.2. apakšpunktu).

Īpašas pacientu grupas

Pacienti ar nieru darbības traucējumiem

Pacientiem ar viegliem līdz vidēji smagiem nieru darbības traucējumiem deva nav jāpielāgo. Nerlynx nav pētītas pacientiem ar smagiem nieru darbības traucējumiem, tajā skaitā pacientiem, kuriem veic dialīzi. Šīs zāles nav ieteicamas pacientiem ar smagiem nieru darbības traucējumiem vai pacientiem, kuriem veic dialīzi (skatīt 5.2. apakšpunktu).

Pacienti ar aknu darbības traucējumiem

Pacientiem ar A vai B klases aknu darbības traucējumiem (viegli un vidēji smagi) pēc *Child Pugh* klasifikācijas deva nav jāpielāgo (skatīt 5.2. apakšpunktu).

Gados vecāki cilvēki

Devas pielāgošana nav nepieciešama. Datu par ≥ 85 gadu veciem pacientiem nav.

Pediatriskā populācija

Nerlynx nav piemērotas lietošanai pediatriskā populācijā krūts vēža indikācijas gadījumā.

Lietošanas veids

Nerlynx ir paredzētas iekšķīgai lietošanai. Tabletes ir jānorij veselā veidā, vēlams uzdzert ūdeni; tās nedrīkst sasmalcināt un izšķīdināt. Tabletes jālieto ēdienreizes laikā, vēlams no rīta (skatīt 5.2. apakšpunktu).

4.3 Kontrindikācijas

Paaugstināta jutība pret aktīvo vielu vai jebkuru no 6.1. apakšpunktā uzskaitītajām palīgvielām.

Lietošana vienlaicīgi ar šādām zālēm, kas ir spēcīgi citohroma P450 izoformas CYP3A4/P-gp induktori, piemēram (skatīt 4.5. un 5.2. apakšpunktu):

- karbamazepīns, fenitoīns (pretepilepsijas līdzekļi);
- divšķautņu asinszāle (*Hypericum perforatum*) (ārstniecības augu preparāts);
- rifampicīns (pretmikobaktēriju līdzeklis).

Smagi aknu darbības traucējumi (C klase pēc *Child-Pugh* klasifikācijas) (skatīt 5.2. apakšpunktu).

4.4 Īpaši brīdinājumi un piesardzība lietošanā

Caureja

Par caureju ir ziņots terapijas ar Nerlynx laikā (skatīt 4.2. un 4.8. apakšpunktu). Caureja var būt smaga un saistīta ar dehidratāciju.

Parasti caureja rodas agrīni pirmajā vai otrajā terapijas ar Nerlynx nedēļā un var atkārtoties.

Pacientiem ir jānorāda uzsākt profilaktisku pretcaurejas zāļu lietošanu līdz ar pirmo Nerlynx devu, un terapijas ar Nerlynx pirmajos divos mēnešos regulāri lietot pretcaurejas zāles, titrējot devu atbilstoši 1–2 vēdera izejām dienā.

Gados vecāki cilvēki

Gados vecākiem pacientiem (≥ 65 gadi) pastāv augstāks nieru mazspējas un dehidratācijas risks, kas var būt caurejas komplikācija, un šie pacienti ir rūpīgi jākontrolē.

Pacienti ar nozīmīgiem hroniskiem kuņģa-zarnu trakta traucējumiem

Pivotālajā pētījumā netika iekļauti pacienti ar nozīmīgiem hroniskiem kuņģa-zarnu trakta traucējumiem, kuru galvenais simptoms ir caureja; šie pacienti ir rūpīgi jākontrolē.

Nieru darbības traucējumi

Pacientiem ar nieru darbības traucējumiem pastāv augstāks dehidratācijas komplikāciju risks, ja rodas caureja, un šie pacienti ir rūpīgi jākontrolē (skatīt 4.2. un 5.2. apakšpunktu).

Aknu darbība

Pacientiem, kuri ārstēti ar Nerlynx, ir ziņots par hepatotoksicitāti. Aknu funkcionālie testi, tajā skaitā alanīna aminotransferāzes (ALAT), aspartātaaminotransferāzes (ASAT) un kopējā bilirubīna rādītāji, ir jākontrolē 1. nedēļā, pēc tam vienu reizi mēnesī pirmos 3 mēnešus un tad ik pēc 6 nedēļām, kamēr notiek terapija vai ja tas ir klīniski indicēts (skatīt 4.2. apakšpunktu).

Pacientiem, kuriem rodas ≥ 3 . pakāpes caureja, kuras dēļ nepieciešama intravenoza rehidratācijas terapija, vai kuriem ir hepatotoksicitātes pazīmes, piemēram, noguruma pastiprināšanās, slikta dūša, vemšana, dzelte, sāpes vai jutīgums labajā augšējā kvadrantā, drudzis, izsitumi vai eozinofīlija, ir jānovērtē aknu funkcionālo rādītāju izmaiņas. Hepatotoksicitātes novērtēšanas laikā ir arī jāapkopo frakcionēta bilirubīna un protrombīna laika rādītāji.

Sirds kreisā kambara darbība

Sirds kreisā kambara darbības traucējumi ir saistīti ar HER2 inhibīciju. Nerlynx nav pētītas pacientiem ar sirds kreisā kambara izsviedes frakcijas (KKIF) rādītāju, kas zemāks par normas apakšējo robežu, vai pacientiem ar nozīmīgām sirds slimībām anamnēzē. Pacientiem ar zināmiem sirds slimības riska faktoriem jākontrolē sirds funkcija, tajā skaitā KKIF novērtējums atbilstoši klīniskajām indikācijām.

Protonu sūkņu inhibitori, H₂ receptoru antagonisti un antacīdi

Zāles, kas paaugstina kuņģa-zarnu trakta pH līmeni, var samazināt neratiniba uzsūkšanos, tādējādi samazinot tā sistēmisko iedarbību. Lietošana vienlaicīgi ar protonu sūkņu inhibitoriem (PSI) nav ieteicama (skatīt 4.5. un 5.2. apakšpunktu).

Gadījumā, ja tiek lietoti H₂ receptoru antagonisti vai antacīdi, jāpielāgo lietošanas veids (skatīt 4.2., 4.5. un 5.2. apakšpunktu).

Grūtniecība

Neratinibs var kaitēt auglim, ja to lieto grūtniecības laikā (skatīt 4.6. apakšpunktu).

Ādas un zemādas audu bojājumi

Nerlynx ir saistīts ar ādas un zemādas audu bojājumiem. Pacienti ar simptomātiskiem ādas un zemādas audu bojājumiem ir rūpīgi jākontrolē (skatīt 4.8. apakšpunktu).

Vienlaicīga terapija ar CYP3A4 un P-gp inhibitoriem

Vienlaicīga terapija ar spēcīgiem vai vidēji spēcīgiem CYP3A4 un P-gp inhibitoriem nav ieteicama, jo pastāv palielinātas neratiniba iedarbības risks. Ja nevar izvairīties no inhibitoru lietošanas, jāpielāgo Nerlynx deva (skatīt 4.2., 4.5. un 5.2. apakšpunktu).

Greipfrūti un granātāboli

Greipfrūtu vai granātābolu sula var inhibēt CYP3A4 un/vai P-gp un tādēļ jāizvairās no to lietošanas terapijas ar Nerlynx laikā (skatīt 4.2. un 4.5. apakšpunktu).

Vienlaicīga terapija ar vidēji spēcīgiem CYP3A4 un P-gp induktoriem

Vienlaicīga terapija ar vidēji spēcīgiem CYP3A4 un P-gp induktoriem nav ieteicama, jo tas var izraisīt neratiniba efektivitātes zudumu (skatīt 4.5. un 5.2. apakšpunktu).

Vienlaicīga terapija ar P-gp substrātiem

Pacienti, kuri vienlaicīgi tiek ārstēti ar šaura terapeitiskā indeksa zālēm, kuru uzsūkšanās procesā kuņģa-zarnu traktā ir iesaistītas P-gp transportolbaltumvielas, ir rūpīgi jākontrolē (skatīt 4.5. un 5.2. apakšpunktu).

4.5 Mijiedarbība ar citām zālēm un citi mijiedarbības veidi

Citu vielu ietekme uz neratinību

Neratinibs galvenokārt tiek metabolizēts ar CYP3A4 starpniecību un ir P-gp_substrāts.

CYP3A4/P-gp induktori

Klīniskais pētījums liecina, ka vienlaicīga spēcīgu CYP3A4/P-gp induktoru lietošana būtiski samazina neratinība iedarbību, tādēļ neratinība un spēcīgu CYP3A4/P-gp induktoru vienlaicīga lietošana ir kontrindicēta (piemēram, spēcīgi induktori: fenitoīns, karbamazepīns, rifampicīns vai augu izcelsmes preparāti, kas satur divšķautņu asinszāli (*Hypericum perforatum*)). Neratinība vienlaicīga lietošana ar vidēji spēcīgiem CYP3A4/P-gp induktoriem nav ieteicama, jo tas var izraisīt efektivitātes zudumu (piemēram, vidēji spēcīgi induktori: bosentāns, efavirenzs, etravirīns, fenobarbitāls, primidons, deksametazons) (skatīt 4.3. un 5.2. apakšpunktu).

CYP3A4/P-gp inhibitori

Klīniskais pētījums un uz modeļiem pamatotas prognozes liecina, ka vienlaicīga spēcīgu vai vidēji spēcīgu CYP3A4/P-gp inhibitoru lietošana būtiski palielina neratinība sistēmisko iedarbību, tādēļ nav ieteicama neratinība un spēcīgu vai vidēji spēcīgu CYP3A4/P-gp inhibitoru vienlaicīga lietošana (piemēram, spēcīgi inhibitori: atazanavīrs, indinavīrs, nefazodons, nelfinavīrs, ritonavīrs, sahinavīrs, lopinavīrs, ketokonazols, itakonazols, klaritromicīns, troleandomicīns, vorikonazols un kobicistats; vidēji spēcīgi inhibitori: ciprofloksacīns, ciklosporīns, diltiazēms, flukonazols, eritromicīns, fluvoksamīns un verapamils). Ja nevar izvairīties no inhibitora lietošanas, jāpielāgo Nerlynx deva (skatīt 4.2., 4.4. un 5.2. apakšpunktu).

Greipfrūti/granātāboli vai greipfrūtu/granātābolu sula arī var paaugstināt neratinība koncentrāciju plazmā, tāpēc ir jāizvairās no to lietošanas (skatīt 4.2. un 4.4. apakšpunktu).

Protonu sūkņu inhibitori, H₂ receptoru antagonisti un antacīdi

Neratinība šķīdība *in vitro* ir atkarīga no pH. Lietošana vienlaicīgi ar vielām, kas paaugstina pH līmeni kuņģī, var samazināt neratinība uzsūkšanos, tādējādi samazinot tā sistēmisko iedarbību. Lietošana vienlaicīgi ar protonu sūkņu inhibitoriem (PSI) (piemēram, omeprazolu vai lansoprazolu) nav ieteicama (skatīt 4.4. un 5.2. apakšpunktu).

Nerlynx ir jālieto vismaz 2 stundas pirms un 10 stundas pēc H₂ receptoru antagonista lietošanas (skatīt 4.2., 4.4. un 5.2. apakšpunktu).

Starp Nerlynx devas un antacīda devas lietošanu ir jābūt vismaz 3 stundu intervālam (skatīt 4.2., 4.4. un 5.2. apakšpunktu).

Pretcaurejas līdzeklis loperamīds

Klīniskajā pētījumā tika pierādīts, ka nav klīniski nozīmīgas neratinība iedarbības atšķirības pētāmajām personām, lietojot to vienlaicīgi ar loperamīdu vai bez tā (skatīt 5.2. apakšpunktu).

Neratinība ietekme uz citām vielām

Hormonālie kontracepcijas līdzekļi

Šobrīd nav zināms, vai Nerlynx samazina sistēmisko hormonālo kontracepcijas līdzekļu iedarbību. Tāpēc sievietēm, kuras lieto sistēmiskos hormonālos kontracepcijas līdzekļus papildus ir jālieto kontracepcijas barjermetode (skatīt 4.6. apakšpunktu).

P-glikoproteīnu izvades transportolbaltumvielas

In-vitro pētījumos pierādīts, ka neratinibs ir P-glikoproteīnu (P-gp) izvades transportolbaltumvielu inhibitors. Tas apstiprināts klīniskā pētījumā, izmantojot digoksīnu kā parauga substrātu, kā rezultātā C_{max} un AUC vērtības palielinājās par attiecīgi 54% un 32%. Šī iedarbība varētu būt klīniski nozīmīga pacientiem, kuri vienlaicīgi tiek ārstēti ar šaura terapeitiskā indeksa zālēm, kuru uzsūkšanās procesā kuņģa-zarnu traktā ir iesaistītas P-gp transportolbaltumvielas (piemēram, digoksīns, kolhicīns, dabigatrans, fenitoīns, statīni, ciklosporīns, everolīms, sirolīms, takrolīms). Pacienti ir rūpīgi jākontrolē (skatīt 4.4. un 5.2. apakšpunktu).

Krūts vēža rezistences olbaltumvielu izvades transportolbaltumvielas

Kā liecina *in vitro* pētījumi, neratinibs var inhibēt krūts vēža rezistences olbaltumvielas (*breast cancer resistance protein*, BCRP) zarnu traktā. Klīniskais pētījums ar BCRP substrātiem nav veikts. Tā kā neratiniba lietošana vienlaicīgi ar BCRP substrātiem var palielināt to iedarbību, pacienti, kuri tiek ārstēti ar BCRP substrātiem (piemēram, rosuvastatīnu, sulfasalazīnu un irinotekānu), ir rūpīgi jākontrolē (skatīt 5.2. apakšpunktu).

4.6 Fertilitāte, grūtniecība un barošana ar krūti

Sievietes reproduktīvā vecumā/kontracepcija sievietēm un vīriešiem

Ņemot vērā no dzīvniekiem iegūtās atradnes, neratinibs var kaitēt auglim, ja to lieto grūtniecības laikā. Sievietēm ir jāizvairās no grūtniecības Nerlynx lietošanas laikā un 1 mēnesi pēc terapijas pabeigšanas. Tāpēc sievietēm reproduktīvā vecumā ir jālieto ļoti efektīvi kontracepcijas līdzekļi Nerlynx lietošanas laikā un 1 mēnesi pēc terapijas pabeigšanas.

Šobrīd nav zināms, vai neratinibs var samazināt sistēmisko hormonālo kontracepcijas līdzekļu iedarbību, un tāpēc sievietēm, kuras lieto sistēmiskos hormonālos kontracepcijas līdzekļus, papildus jālieto kontracepcijas barjermetode.

Terapijas laikā un 3 mēnešus pēc terapijas pabeigšanas vīriešiem ir jālieto kontracepcijas barjermetode.

Grūtniecība

Dati par Nerlynx lietošanu grūtniecības laikā nav pieejami. Pētījumos ar dzīvniekiem ir pierādīta embriofetālā mirstība un augļa morfoloģiskās patoloģijas (skatīt 5.3. apakšpunktu). Iespējamais risks cilvēkiem nav zināms. Nerlynx nedrīkst lietot grūtniecības laikā, ja vien sievietes veselības stāvoklim nav nepieciešama terapija ar neratinibu.

Ja neratinibs tiek lietots grūtniecības laikā vai terapijas ar Nerlynx laikā pacientei iestājas grūtniecība, paciente ir jāinformē par iespējamo risku auglim.

Barošana ar krūti

Nav zināms, vai neratinibs izdalās cilvēka pienā. Nevar izslēgt risku zīdaiņiem, kurus baro ar krūti. Lēmums pārtraukt barošanu ar krūti vai pārtraukt terapiju ar Nerlynx jāpieņem, izvērtējot Nerlynx svarīgumu mātei un krūts barošanas ieguvumu bērnam.

Fertilitāte

Fertilitātes pētījumi sievietēm vai vīriešiem nav veikti. Nozīmīgas žurku tēviņu un mātīšu fertilitātes rādītāju izmaiņas netika novērotas, lietojot devas līdz 12 mg/kg/dienā (skatīt 5.3. apakšpunktu).

4.7 Ietekme uz spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus

Nerlynx maz ietekmē spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus. Ir ziņots par nogurumu, reiboni, dehidratāciju un ģīboni kā nevēlamām blakusparādībām, kas saistītas ar neratiniba lietošanu. Novērtējot pacienta spēju veikt uzdevumus, kad nepieciešamas lemsšanas, motorās vai kognitīvās prasmes, ir jāņem vērā pacienta klīniskais stāvoklis.

4.8 Nevēlamās blakusparādības

Drošuma profila kopsavilkums

Visbiežākās jebkādas pakāpes nevēlamās blakusparādības bija caureja (93,6 %), slikta dūša (42,5 %), nogurums (27,3 %), vemšana (26,8 %), sāpes vēderā (22,7 %), izsitumi (15,4 %), samazināta ēstgriba (13,7 %), sāpes vēdera augšdaļā (13,2 %), stomatīts (11,2 %) un muskuļu spazmas (10,0 %).

Visbiežākās 3.–4. pakāpes nevēlamās blakusparādības bija caureja (3. pakāpe, 36,9 % un 4. pakāpe, 0,2 %) un vemšana (3. pakāpe, 3,4 % un 4. pakāpe, 0,1 %).

Nevēlamās blakusparādības, par kurām ziņots kā par nopietnām, bija caureja (1,9 %), vemšana (1,3 %), dehidratācija (1,1 %), slikta dūša (0,5 %), paaugstināts alanīna aminotransferāzes līmenis (0,4%), paaugstināts aspartātaaminotransferāzes līmenis (0,4 %), sāpes vēderā (0,3 %), nogurums (0,3 %) un samazināta ēstgriba (0,2 %).

Nevēlamo blakusparādību saraksts tabulas veidā

Tabulā turpmāk ir uzskaitītas blakusparādības, kas novērotas neratinība lietošanas laikā, pamatojoties uz apkopotajiem datiem par 1 710 pacientiem.

Biežuma klasifikācijai ir izmantoti MedDRA biežuma apzīmējumi un orgānu sistēmu klasifikācijas datubāze:

ļoti bieži ($\geq 1/10$);

bieži ($\geq 1/100$ līdz $< 1/10$);

retāk ($\geq 1/1\,000$ līdz $< 1/100$);

reti ($\geq 1/10\,000$ līdz $< 1/1\,000$);

ļoti reti ($< 1/10\,000$);

nav zināms (nevar noteikt pēc pieejamajiem datiem).

Katrā sastopamības biežuma grupā nevēlamās blakusparādības ir norādītas to nopietnības samazinājuma secībā.

5. tabula. Nerlynx monoterapijas izraisītas blakusparādības krūts vēža pētījumos

Orgānu sistēmu klasifikācija	Biežums	Nevēlamā blakusparādība
Infekcijas un infestācijas	Bieži	Urīnceļu infekcija
Vielmaiņas un uztura traucējumi	Ļoti bieži	Samazināta ēstgriba
	Bieži	Dehidratācija
Nervu sistēmas traucējumi	Bieži	Ģibonis
Elpošanas sistēmas traucējumi, krūškurvja un videnes slimības	Bieži	Deguna asiņošana
Kuņģa-zarnu trakta traucējumi	Ļoti bieži	Caureja, vemšana, slikta dūša, sāpes vēderā, sāpes vēdera augšdaļā un stomatīts ¹
	Bieži	Vēdera uzpūšanās, sausa mute un dispepsija
Aknu un/vai žults izvades sistēmas traucējumi	Bieži	Paaugstināts alanīnaminotransferāzes līmenis, paaugstināts aspartātaaminotransferāzes līmenis
	Retāk	Paaugstināts bilirubīna līmenis asinīs
Ādas un zemādas audu bojājumi	Ļoti bieži	Izsitumi ²
	Bieži	Nagu bojājumi ³ , ādas plīsumi un sausa āda
Skeleta-muskuļu un saistaudu sistēmas bojājumi	Ļoti bieži	Muskuļu spazmas
Nieru un urīnizvades sistēmas traucējumi	Bieži	Paaugstināts kreatinīna līmenis asinīs
	Retāk	Nieru mazspēja

Orgānu sistēmu klasifikācija	Biežums	Nevēlamā blakusparādība
Vispārēji traucējumi un reakcijas ievadīšanas vietā	Ļoti bieži	Nogurums
Izmeklējumi	Bieži	Ķermeņa masas samazināšanās

¹ Ietver stomatītu, aftozu stomatītu, mutes dobuma čūlas, pūslišu veidošanos mutes gļotādā un gļotādu iekaisumu.

² Ietver izsitumus, eritematozus izsitumus, folikulāros izsitumus, ģeneralizētus izsitumus, niezošus izsitumus un pustulozus izsitumus.

³ Ietver nagu bojājumus, paronihiju, onihoklāzi un nagu krāsas izmaiņas.

Atsevišķu nevēlamo blakusparādību apraksts

Caureja

No 1 660 pacientiem, kuri ārstēti ar Nerlynx monoterapiju bez profilaktiskas loperamīda lietošanas, 94,6 % bija vismaz 1 caurejas epizode. 37,5 % pacientu, kuri lietoja Nerlynx, tika ziņots par 3. pakāpes caureju. 0,2 % pacientu bija 4. pakāpes caureja. 1,9 % pacientu, kuri lietoja Nerlynx, tika hospitalizēti caurejas dēļ.

Parasti caureja radās pirmā terapijas mēneša laikā; 83,6 % pacientu ziņoja par šo toksicitāti pirmajā nedēļā, 46,9 % – otrajā nedēļā, 40,2 % – trešajā nedēļā, 43,2 % – ceturtajā nedēļā (laika mediāna līdz pirmajam caurejas gadījumam bija 2 dienas).

Jebkuras pakāpes caurejas vienas epizodes ilguma mediāna bija 2 dienas. Jebkuras pakāpes caurejas kumulatīvā ilguma mediāna bija 59 dienas, un 3. pakāpes caurejas kumulatīvā ilguma mediāna bija 5 dienas.

Caureja bija arī visbiežākā nevēlamā blakusparādība, kuras dēļ terapija tika pārtraukta, 14,4 % pacientu, kas tika ārstēti ar Nerlynx bez profilaktiskas loperamīda lietošanas, pārtrauca terapiju caurejas dēļ. 24,7% pacientu, kuri lietoja Nerlynx, tika samazināta deva.

Izsitumi

Nerlynx monoterapijas grupā 16,7 % pacientu bija izsitumi. 1. pakāpes un 2. pakāpes izsitumu sastopamība bija attiecīgi 13,3 % un 2,9 %, bet 0,4 % pacientu, kuri lietoja Nerlynx, bija 3. pakāpes izsitumi.

Nagu bojājumi

Nerlynx monoterapijas grupā 7,8 % pacientu bija nagu bojājumi. 1. pakāpes un 2. pakāpes nagu bojājumu sastopamība bija attiecīgi 6,2 % un 1,4 %. 0,2 % pacientu, kuri lietoja Nerlynx, bija 3. pakāpes nagu bojājumi.

0,6 % pacientu, kuri lietoja Nerlynx un kuriem bija izsitumi un nagu bojājumi, pārtrauca terapiju.

Hepatotoksicitāte

Par nevēlamām ar aknu darbības traucējumiem saistītām nevēlamām blakusparādībām III fāzes pivotālajā pētījumā ExteNET (3004) tika ziņots biežāk Nerlynx grupā salīdzinājumā ar placebo grupu (12,4 %, salīdzinot ar 6,6 %) galvenokārt paaugstinātā alanīna aminotransferāzes (ALAT) līmeņa (8,5 %, salīdzinot ar 3,2 %), paaugstinātā aspartātaaminotransferāzes (ASAT) līmeņa (7,4 %, salīdzinot ar 3,3 %) un paaugstinātā sārmainās fosfatāzes līmeņa asinīs (2,1 %, salīdzinot ar 1,1 %) dēļ. Par 3. pakāpes nevēlamām blakusparādībām tika ziņots 1,6 % un 0,5 % pacientu, kas tika ārstēti ar Nerlynx un placebo, un par 4. pakāpes nevēlamām blakusparādībām tika ziņots attiecīgi 0,2 % un 0,1 % pacientu. Par 3. pakāpes paaugstinātu ALAT līmeni tika ziņots 1,1 % un 0,2 % pacientu, kas tika ārstēti ar Nerlynx un placebo, un par 4. pakāpes paaugstinātu ALAT līmeni tika ziņots 0,2 % un 0,0 % pacientu. Par 3. pakāpes paaugstinātu ASAT līmeni tika ziņots 0,5 % un 0,3 % pacientu, kas tika ārstēti ar Nerlynx un placebo, un par 4. pakāpes paaugstinātu ASAT līmeni tika ziņots 0,2 % un 0,0 % pacientu. Par 3. pakāpes vai 4. pakāpes nevēlamām blakusparādībām – paaugstinātu bilirubīna līmeni asinīs – netika ziņots.

Citas īpašas pacientu grupas

Gados vecāki cilvēki

III fāzes pivotālajā pētījumā ExteNET (3004) vidējais vecums bija 52 gadi Nerlynx grupā, 1 236 pacienti bija < 65 gadus veci, 172 bija ≥ 65 gadus veci, no tiem 25 bija 75 gadus veci vai vecāki.

Vecuma grupā ≥65 gadi terapija nevēlamu blakusparādību dēļ tika pārtraukta biežāk nekā vecuma grupā < 65 gadi; Nerlynx grupā attiecīgā procentuālā vērtība bija 44,8 % salīdzinājumā ar 25,2 %.

Nopietnu nevēlamu blakusparādību biežums Nerlynx grupā salīdzinājumā ar placebo grupu bija 7,0 %, salīdzinot ar 5,7 % (< 65 gadi) un 9,9 %, salīdzinot ar 8,1 % (≥ 65 gadi). Visbiežāk ziņotās nopietnās nevēlamās blakusparādības vecuma grupā ≥ 65 gadi bija vemšana (2,3 %), caureja (1,7 %), dehidratācija (1,2 %) un nieru mazspēja (1,2 %).

Terapijas izraisītās nevēlamās blakusparādības, kuru dēļ bija nepieciešama hospitalizācija, Nerlynx grupā un placebo grupā bija 6,3 %, salīdzinot ar 4,9 % vecuma grupā < 65 gadi un 8,7 %, salīdzinot ar 8,1 % vecuma grupā ≥ 65 gadi.

Rases ietekme

III fāzes pivotālajā pētījumā ExteNET (3004) ārstēšanas izraisīto nevēlamo blakusparādību (*Treatment Emergent Adverse Events; TEAE*) biežums orgānu sistēmu klasifikācijas (OSK) ādas un zemādas audu bojājumi dzeltenās rases pacientiem, kas ārstēti ar Nerlynx, bija lielāks nekā baltās rases pacientiem (56,4 %, salīdzinot ar 34,5 %), bet salīdzināms ar placebo pacientiem (24,9 %, salīdzinot ar 22,8 %). Apvienotajos drošuma datos par 1 710 pacientiem, kas ārstēti ar Nerlynx monoterapiju, bija lielāka dermatoloģiskās toksicitātes sastopamība dzeltenās rases pacientiem (57,1 %) salīdzinājumā ar baltās rases pacientiem (34,6 %).

Apvienoto drošuma datu analīzē orgānu sistēmu klasifikācijā ādas un zemādas audu bojājumi dzeltenās rases pacientiem lielākā daļa ārstēšanas izraisīto nevēlamo blakusparādību bija 1. pakāpes (43,3 %) un 2. pakāpes (12,3 %); bet baltās rases pacientiem 1. pakāpes un 2. pakāpes gadījumu sastopamība bija attiecīgi 25,6 % un 7,8 %. 3. pakāpes gadījumu sastopamība bija līdzīga dzeltenās rases pacientiem un baltās rases pacientiem (1,6 %, salīdzinot ar 1,0 %). Smagu nevēlamo blakusparādību biežums OSK ādas bojājumi dzeltenās rases un baltās rases apakšgrupās neatšķīrās. Visbiežākās ārstēšanas izraisītās nevēlamās blakusparādības OSK ādas bojājumi, kas radās biežāk dzeltenās rases pacientiem nekā baltās rases pacientiem, bija izsitumi (29,4 %, salīdzinot ar 13,5 %), palmāri-plantāras eritrodizestēzijas sindroms (9,9 %, salīdzinot ar 1,0 %) un aknei līdzīgs dermatīts (6,0 %, salīdzinot ar 1,0 %).

Ziņošana par iespējamām nevēlamām blakusparādībām

Ir svarīgi ziņot par iespējamām nevēlamām blakusparādībām pēc zāļu reģistrācijas. Tādējādi zāļu ieguvuma/riska attiecība tiek nepārtraukti uzraudzīta. Veselības aprūpes speciālisti tiek lūgti ziņot par jebkādam iespējamām nevēlamām blakusparādībām, izmantojot [V pielikumā](#) minēto nacionālās ziņošanas sistēmas kontaktinformāciju.

4.9 Pārdozēšana

Specifiska antidota nav, un hemodialīzes ieguvums Nerlynx pārdozēšanas gadījumā nav zināms. Pārdozēšanas gadījumā zāļu lietošana ir jāpārtrauc un jāveic vispārīgi atbalsta pasākumi.

Klīniskā pētījuma apstākļos nevēlamās blakusparādības, kas bija saistītas ar pārdozēšanu, visbiežāk bija caureja ar sliktu dūšu vai bez tās, vemšana un dehidratācija.

Devas paaugstināšanas pētījumā veseliem brīvprātīgajiem tika dotas atsevišķas iekšķīgi lietojamās Nerlynx devas līdz 800 mg. Kuņģa-zarnu trakta traucējumu (caurejas, sāpju vēderā, sliktas dūšas un vemšanas) biežums un smaguma pakāpe bija saistīta ar devu. Klīniskajos pētījumos nav lietota atsevišķa Nerlynx deva, kas lielāka par 800 mg.

5. FARMAKOLOĢISKĀS ĪPAŠĪBAS

5.1 Farmakodinamiskās īpašības

Farmakoterapeitiskā grupa: pretaudzēju līdzekļi, proteīnkināzes inhibitori, ATK kods L01EH02

Darbības mehānisms

Neratinibs ir neatgriezenisks paneritroblastisks leikozess vīrusu onkogēna homologa (ERBB) tirozīnkināzes inhibitors (TKI), kas bloķē mitogēniskā augšanas faktora signāla pārraidi caur kovalentu, augstas afinitātes saistīšanās pie šādu 3 epidermālo augšanas faktoru receptoru (EGFR) ATP piesaistes vietas: EGFR (kodēts ar ERBB1), HER2 (kodēts ar ERBB2) un HER4 (kodēts ar ERBB4) vai to aktīvie heterodimēri ar HER3 (kodēti ar ERBB3). Tas izraisa šo augšanu veicinošo ceļu ilgstošu inhibēšanu HER2 amplificēta vai pārmērīgas ekspresijas, vai HER2 mutanta krūts vēža gadījumā. Neratinibs piesaistās pie HER2 receptora, samazina EGFR un HER2 autofosforelācijas, lejupejošos MAPK un AKT signalizēšanas ceļus un spēcīgi inhibē audzēja šūnu proliferāciju *in vitro*. Neratinibs inhibē EGFR un/vai HER2 ekspresējošas karcinomas šūnu līnijas ar šūnu IC50 <100 nM.

Klīniskā efektivitāte un drošums

Daudzcentru, randomizētā, dubultklā, placebo kontrolētā III fāzes pivotālajā pētījumā ExteNET (3004) 2 840 sievietes ar agrīnās stadijas HER2 pozitīvu krūts vēzi (apstiprināts lokāli ar analīzēm), kuras pabeigušas adjuvantu terapiju ar trastuzumabu, tika randomizētas attiecībā 1:1, lai saņemtu vai nu Nerlynx, vai placebo vienu reizi dienā vienu gadu. Ārstēt paredzētās (*intention-to-treat*; ITT) populācijas vecuma mediāna bija 52 gadi (59,9 % bija ≥ 50 gadus vecas, 12,3 % bija ≥ 65 gadus vecas); 81,0 % bija baltās rases pārstāves, 2,6 % melnās jeb afroamerikāņu rases pārstāves, 13,6 % dzeltenās rases pārstāves un 2,9 % citas rases. Sākotnējā stāvoklī 57,7 % bija hormonu receptoru pozitīva slimība (definēta kā ES pozitīva un/vai PgR pozitīva), 27,2 % bija negatīva limfmezglu atrade, 41,5 % bija viens līdz trīs pozitīvi limfmezgli, bet 29,4 % bija četri un vairāk pozitīvi limfmezgli. Aptuveni 10% pacientu bija I stadijas audzējs, aptuveni 40 % bija II stadijas audzējs, bet aptuveni 30 % bija III stadijas audzējs. Laika mediāna no pēdējās adjuvantās trastuzumaba terapijas līdz randomizācijai bija 4,5 mēneši.

Pētījuma primārais mērķa kritērijs bija dzīvildze bez invazīvas slimības (iDFS). Pētījuma sekundārie mērķa kritēriji bija dzīvildze bez slimības (DFS), tajā skaitā duktālas karcinomas *in situ* (DFS-DCIS), laiks līdz attālam recidīvam (TTDR), dzīvildze bez attālas slimības (DDFS), centrālās nervu sistēmas recidīva kumulatīvā sastopamība un vispārējā dzīvildze (OS).

Pētījuma primārā analīze 2 gadus pēc randomizācijas liecināja, ka Nerlynx nozīmīgi samazināja invazīvās slimības recidīva vai nāves risku par 33 % (RA = 0,67 ar 95 % TI (0,49; 0,91), divpusēja p = 0,011) ITT populācijā.

6. tabula. Primārie 2 gadu efektivitātes rezultāti – ITT un hormonu receptoru pozitīvās populācijas, kurām mazāk nekā pirms viena gada pabeigta terapija ar trastuzumabu

Mainīgais	Aprēķinātie 2 gadu laikposma bez notikumiem rādītāji ¹ (%)		Riska attiecība (95 % TI) ²	P vērtība ³
	ITT populācija			
	Nerlynx (N = 1420)	Placebo (N = 1420)		
Dzīvildze bez invazīvas slimības	94,2	91,9	0,67 (0,49; 0,91)	0,011
Dzīvildze bez slimības, tajā skaitā duktālas karcinomas <i>in situ</i>	94,2	91,3	0,62 (0,46; 0,84)	0,002
Dzīvildze bez attālas slimības	95,3	94,0	0,75 (0,53; 1,06)	0,110

Mainīgais	Aprēķinātie 2 gadu laikposma bez notikumiem rādītāji ¹ (%)		Riska attiecība (95 % TI) ²	P vērtība ³
Laiks līdz attālam recidīvam	95,5	94,2	0,74 (0,52; 1,06)	0,102
CNS recidīvs	0,92	1,16	–	0,586
Hormonu receptoru pozitīva populācija, kurai mazāk nekā pirms viena gada pabeigta terapija ar trastuzumabu				
	Nerlynx (N = 671)	Placebo (N = 668)	Riska attiecība (95 % TI) ⁴	P vērtība ⁵
Dzīvildze bez invazīvas slimības	95,3	90,9	0,50 (0,31; 0,78)	0,003
Dzīvildze bez slimības, tajā skaitā ductālas karcinomas <i>in situ</i>	95,3	90,1	0,45 (0,28; 0,71)	<0,001
Dzīvildze bez attālās slimības	96,1	93,0	0,53 (0,31; 0,88)	0,015
Laiks līdz attālam recidīvam	96,3	93,3	0,53 (0,30; 0,89)	0,018
CNS recidīvs	0,34	1,01	–	0,189

CNS = centrālā nervu sistēma.

¹ Beznotikumu rādītāji visiem mērķa kritērijiem, izņemot CNS recidīvu, kam ziņota kumulatīvā sastopamība.

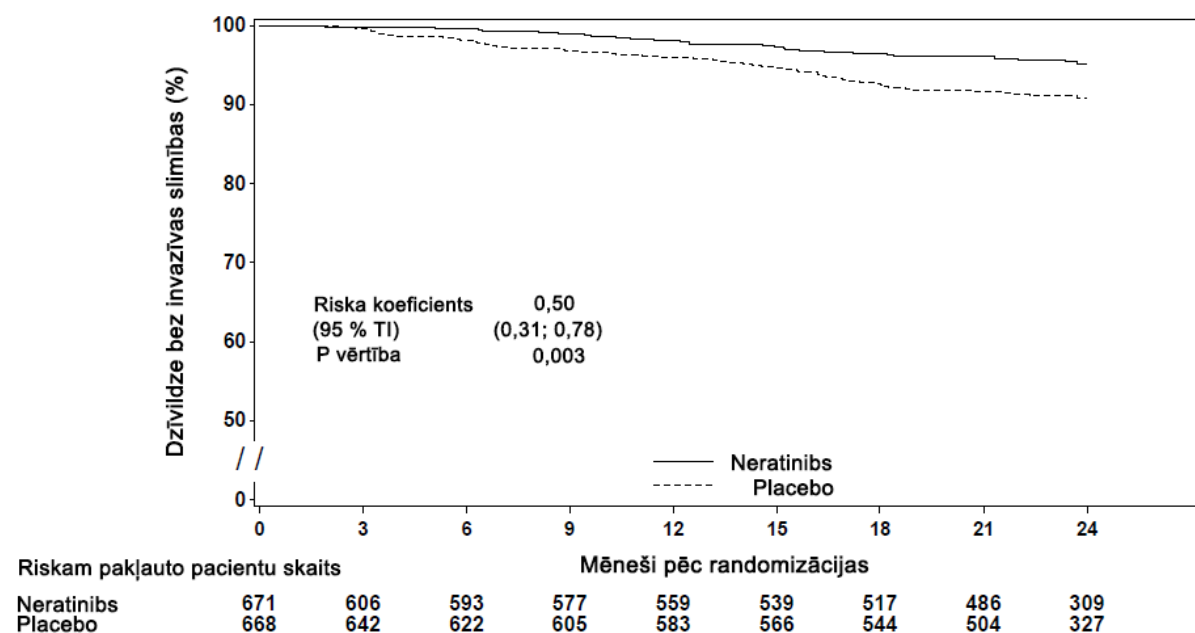
² Stratificēts Koksas proporcionālā riska modelis.

³ Stratificēts divpusējās log ranga tests visiem mērķa kritērijiem, izņemot CNS recidīvu, kam izmantoja Greja metodi.

⁴ Nestratificēts Koksas proporcionālā riska modelis.

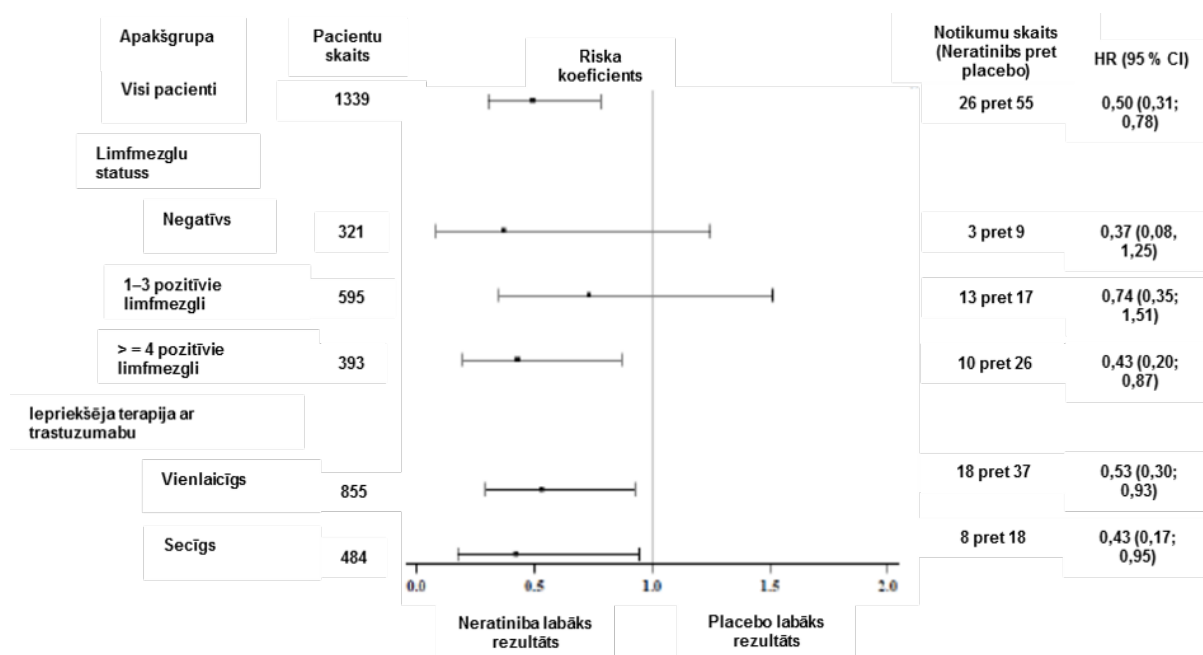
⁵ Nestratificēts divpusējās log ranga tests visiem mērķa kritērijiem, izņemot CNS recidīvu, kam izmantoja Greja metodi.

1. attēls. Dzīvildzes bez invazīvas slimības Kaplāna-Meijera līkne – hormonu receptoru pozitīvā populācija, kurai mazāk nekā pirms viena gada pabeigta terapija ar trastuzumabu



Pacientiem ar pozitīviem hormonu receptoriem, kuriem mazāk nekā pirms viena gada pabeigta terapija ar trastuzumabu, Nerlynx relatīvais terapijas ieguvums iepriekš noteiktām pacientu apakšgrupām ir norādīts 2. attēlā.

2. attēls. Pacienti ar pozitīviem hormonu receptoriem, kuriem mazāk nekā pirms viena gada pabeigta terapija ar trastuzumabu, dzīvildze bez invazīvas slimības pēc pacientu apakšgrupas



Piezīme: dati par pacientiem (n = 30), kuriem nebija zināms limfmezglu statuss, nav iekļauti, jo RA nebija iespējams aprēķināt.

Pacientiem ar negatīviem hormonu receptoriem neatkarīgi no laika, kāds pagājis pēc terapijas ar trastuzumabu, iDFS riska attiecība pēc 2 gadiem bija 0,94 ar 95 % TI (0,61; 1,46). Šajā populācijā efektivitāte netika pierādīta.

Aptuveni 75 % pacientu atkārtoti piekrita pagarinātai novērošanai pēc 24 mēnešiem. Novērojumi ar trūkstošajiem datiem tika cenzēti pēdējā novērtējuma datumā. Lai gan pēc pieciem gadiem saglabājās Nerlynx ieguvums salīdzinājumā ar placebo, ietekmes apjomu nevar uzticami novērtēt.

OS novērošanas laika mediāna ITT populācijā bija 8,06 gadi: neratiniba grupā – 8,03 gadi un placebo grupā – 8,10 gadu, kopumā 1 542 (54,3 %) pacientiem novērota dzīvildze pēc 8 gadiem vai ilgāk 746 (52,5 %) – neratiniba grupā un 796 (56,1 %) – placebo grupā. Nāves gadījumu skaits bija 264 (9,3 %), tajā skaitā 127 (8,9 %) neratiniba grupā un 137 (9,6 %) placebo grupā.

Pēc novērošanas, kuras mediāna bija 8,06 gadi, vispārējās dzīvildzes atšķirības starp Nerlynx un placebo grupu ITT populācijā nebija statistiski nozīmīgas (RA 0,96 (95 % TI: 0,75; 1,22)).

Pozitīvu hormonu receptoru populācijā, kurā mazāk nekā pirms viena gada pabeigta terapija ar trastuzumabu, novērošanas laika mediāna neratiniba grupā bija 8,0 gadi un placebo grupā – 8,1 gads, kopumā 1 339 (47,1 %) pacientiem novērota dzīvildze pēc 8 gadiem vai ilgāk 671 (23,6 %) - neratiniba grupā un 668 (23,5 %) - placebo grupā. Nāves gadījumu skaits šajā apakšpopulācijā bija 55 (8,2 %) neratiniba grupā un 68 (10,2 %) placebo grupā (RA 0,83 (95 % TI, 0,58; 1,18)).

Pediātriskā populācija

Eiropas Zāļu aģentūra atbrīvojusi no pienākuma iesniegt pētījumu rezultātus krūts vēža ārstēšanā visām pediātriskās populācijas apakšgrupām.

5.2 Farmakokinētiskās īpašības

Masas līdzsvars pēc vienas iekšķīgi lietojamas 200 mg neratiniba devas lietošanas tika pētīts sešām veselām pētāmām personām.

Uzsūkšanās

Pēc 240 mg neratiniba iekšķīgas lietošanas uzsūkšanās bija lēna, un maksimālā neratiniba koncentrācija plazmā radās aptuveni 7 stundas pēc lietošanas. Viena atsevišķa 240 mg neratiniba deva, kas lietota ēdienreizes laikā, palielināja C_{max} un AUC aptuveni par attiecīgi 17 % un 13 % salīdzinājumā ar lietošanu tukšā dušā. Viena atsevišķa 240 mg neratiniba deva, kas lietota kopā ar maltīti ar paaugstinātu tauku saturu, palielināja gan C_{max} , gan AUC aptuveni par 100 %. Masas līdzsvara pētījumā neizmainīta neratiniba un metabolītu kopējā ekskrecija (urīnā un fēcēs) liecina, ka neratiniba absorbētā frakcija ir vismaz 10% un, iespējams, vairāk nekā 20%. Turklāt uz modeļiem balstītas prognozes liecina, ka kopējā no zarnu trakta absorbētā frakcija (fa) ir 26%. Neratiniba šķīdība *in vitro* ir atkarīga no pH. Zāles, kas paaugstina kuņģa-zarnu trakta pH līmeni, var samazināt neratiniba uzsūkšanos, tādējādi samazinot tā sistēmisko iedarbību.

Izkliede

Neratiniba piesaistīšanās cilvēka plazmas olbaltumvielām, tajā skaitā kovalentā piesaistīšanās cilvēka seruma albumīnam (HSA), bija lielāka par 98% un neatkarīga no pārbaudītās neratiniba koncentrācijas. Neratinibs piesaistās galvenokārt pie HSA un cilvēka alfa-1 skābā glikoproteīna (AAG). M6 galvenā metabolīta (M6) saistīšanās ar cilvēka plazmas olbaltumvielām bija lielāka par 99% un neatkarīga no pārbaudītajām M6 koncentrācijām.

In vitro pētījumi pierādīja, ka neratinibs ir P-glikoproteīna (P-gp) (skatīt 4.2., 4.3., 4.4. un 4.5. apakšpunktu) un BCRP substrāts. *In vitro* pētījumi pierādīja, ka neratinibs un tā galvenais metabolīts M6 nav aknu vielu uzņemšanas transportolbaltumvielu OATP1B1*1a un OATP1B3 substrāts pie atbilstošās klīniskās koncentrācijas.

Biotransformācija

Neratinibs galvenokārt tiek metabolizēts aknu mikrosomās ar CYP3A4 un mazākā apjomā ar flavīnu saturošu monooksigenāzi (FMO).

Sākotnējais metabolītu profils cilvēka plazmā liecina, ka pēc iekšķīgas lietošanas neratinibs tiek oksidatīvi metabolizēts ar CYP3A4. Cirkulējošie metabolīti ietver neratiniba piridīna N-oksīdu (M3), N-desmetilneratinibu (M6), neratiniba dimetilamīna N-oksīdu (M7) un hidroksilneratiniba N-oksīda un neratiniba bis-N-oksīda (M11) daļiņas. Neratinibs ir ievērojamākais komponents plazmā, un cirkulējošo metabolītu (M2, M3, M6, M7 un M11) vidū neviena daudzums nav lielāks par 8% no neratiniba un metabolītu kopējā iedarbības līmeņa pēc neratiniba iekšķīgas lietošanas. Tika pierādīts, ka neratiniba metabolītiem M3, M6, M7 un M11 ir līdzīga iedarbība kā neratinibam gan *in vitro* enzīmu (saistīšanās analīzes), gan šūnu analīzēs pret šūnām, kas uzrāda ERBB1, ERBB2 (HER2) un ERBB4.

Pamatojoties uz iedarbību līdzsvara koncentrācijas stāvoklī, neratinibs nodrošina lielāko daļu farmakoloģiskās aktivitātes (73%), 20% nodrošina M6 iedarbība, 6% nodrošina M3 un niecīgu iedarbību (<1%) nodrošina M7 un M11 AUC.

Eliminācija

Pēc vienas neratiniba devas vidējais šķietamais neratiniba eliminācijas pusperiods no pacientu plazmas bija 17 stundas.

Neratiniba ekskrecija galvenokārt notiek ar fēcēm

Pēc vienas 240 mg neratiniba iekšķīgi lietojamā šķīduma radioaktīvi iezīmētas devas lietošanas 95,5% un 0,96% devas tika atklāts attiecīgi fēcēs un urīnā.

Ekskrecija bija ātra un pilnīga, lielākā daļa devas 48 stundu laikā tika atklāta fēcēs un 96,5% no kopējās radioaktivitātes tika atklāta fēcēs pēc 8 dienām.

Neizmainīts neratinibs bija visbiežāk sastopamā viela ekskretos, veidojot 62,1% no kopējās ekskretos atklātās devas. Fēcēs visbiežāk sastopamie metabolīti bija M6 (19,7% no ievadītās devas), kam sekoja M2, M3 un M7, kas visi veidoja mazāk par 10% no ievadītās devas.

Zāļu mijiedarbība

CYP3A4/P-gp induktoru ietekme uz neratinibu

Pēc 240 mg neratiniba lietošanas vienlaicīgi ar atkārtotām 600 mg rifampicīna devām, kas ir spēcīgs CYP3A4/P-gp induktors, neratiniba iedarbība būtiski samazinājās, $C_{\max}$ un AUC vērtībām samazinoties par attiecīgi 76% un 87%, salīdzinājumā ar neratiniba lietošanu atsevišķi (skatīt 4.3. un 4.5. apakšpunktu).

CYP3A4/P-gp inhibitoru ietekme uz neratinibu

Vienas iekšķīgi lietojamas 240 mg neratiniba devas lietošana vienlaicīgi ar ketokonazolu (400 mg vienu reizi dienā 5 dienas), kas ir spēcīgs CYP3A4/P-gp inhibitors, palielināja neratiniba sistēmisko iedarbību, $C_{\max}$ un AUC vērtībām palielinoties attiecīgi 3,2 un 4,8 reizes, salīdzinājumā ar neratiniba lietošanu atsevišķi.

Uz modeļiem balstītas prognozes liecina, ka vienas iekšķīgi lietojamas 240 mg neratiniba devas lietošana vienlaicīgi ar flukonazolu (200 mg vienu reizi dienā 8 dienas), kas ir vidēji spēcīgs CYP3A4 inhibitors, palielināja neratiniba sistēmisko iedarbību, $C_{\max}$ un AUC vērtībām palielinoties attiecīgi 1,3 un 1,7 reizes, salīdzinājumā ar neratiniba lietošanu atsevišķi.

Uz modeļiem balstītas prognozes liecina, ka vienas iekšķīgi lietojamas 240 mg neratiniba devas lietošana vienlaicīgi ar verapamilu (120 mg divas reizes dienā 8 dienas), kas ir vidēji spēcīgs CYP3A4/spēcīgs P-gp inhibitors, palielināja neratiniba sistēmisko iedarbību, $C_{\max}$ un AUC vērtībām palielinoties attiecīgi 3,0 un 4,0 reizes, salīdzinājumā ar neratiniba lietošanu atsevišķi (skatīt 4.2., 4.4. un 4.5. apakšpunktu).

Kuņģa pH modifikatoru ietekme uz neratinibu

Lansoprazola vai ranitidīna (1 x 300 mg) lietošana vienlaicīgi ar vienu 240 mg neratiniba devu veseliem brīvprātīgajiem samazināja neratiniba iedarbību attiecīgi par aptuveni 70% vai 50%. Ranitidīna mijiedarbības ar neratiniba AUC lielums samazinājās par aptuveni 25%, ja ranitidīns (2 x 150 mg) tika lietots 2 stundas pēc neratiniba lietošanas (skatīt 4.2., 4.4. un 4.5. apakšpunktu).

Citu zāļu ietekme uz neratinibu

Lietojot neratinibu vienlaicīgi ar kapecitabīnu, paklitakselu, trastuzumabu, vinorelbīnu vai pretcaurejas līdzekļiem (loperamīdu), netika novērota šķietama klīniski nozīmīga zāļu mijiedarbība (skatīt 4.5. apakšpunktu).

Neratiniba ietekme uz CYP substrātiem

Neratinibs un metabolīts M6 nebija spēcīgi, tieši CYP1A2, 2A6, 2B6, 2C8, 2C9, 2D6 vai 3A4 inhibitori un nav sagaidāma no laika atkarīga inhibīcija. Neratinibs neinducēja CYP1A2, 2B6, 2C9 vai 3A4.

Neratiniba ietekme uz transportolbaltumvielām

Klīniski nozīmīga cilvēka BSEP izvades transportolbaltumvielas aktivitātes inhibīcija *in vitro* netika novērota, ziņotā IC_{50} vērtība $> 10 \mu M$. Neratinibs pie $10 \mu M$ inhibē BCRP izvades transportolbaltumvielu, kam zarnu traktā var būt klīniska nozīme (skatīt 4.5. apakšpunktu).

In vitro pētījumos neratinibs bija P-glikoproteīna (P-gp) izvades transportolbaltumvielas inhibitors, kas tika apstiprināts arī klīniskajā pētījumā. Vairāku iekšķīgi lietojamu 240 mg neratiniba devu lietošana palielināja digoksīna iedarbību ($C_{\max}$ un AUC palielināšanās par attiecīgi 54 un 32%), neietekmējot tā nieru klīrensa līmeni (skatīt 4.4. un 4.5. apakšpunktu).

Neratinibs neuzrādīja nekādu inhibējošu iedarbību attiecībā uz vielu uzņemšanas transportolbaltumvielām OATP1B1*1a, OATP1B3, OAT1, OAT3 un OCT2, ziņotās IC_{50} vērtības $> 10 \mu M$. Neratinibs izraisīja inhibējošu iedarbību uz vielu uzņemšanas transportolbaltumvielām OCT1 ar IC_{50} $2,9 \mu M$.

Īpašas pacientu grupas

Nieru darbības traucējumi

Farmakokinētikas pētījumi pacientiem ar nieru darbības traucējumiem vai dialīzi nav veikti. Populācijas farmakokinētikas modelēšanā atklājās, ka kreatinīna klīrenss neizskaidroja atšķirības starp pacientiem, tāpēc nav ieteicama devas pielāgošana pacientiem ar viegliem un vidēji smagiem nieru darbības traucējumiem (skatīt 4.2. un 4.4. apakšpunktu).

Aknu darbības traucējumi

Neratinibs plaši metabolizējas aknās. Pacientiem ar smagiem iepriekš esošiem aknu darbības traucējumiem (C klase pēc *Child-Pugh* klasifikācijas) bez vēža neratiniba klīrenss samazinājās par 36 % un neratiniba iedarbība palielinājās aptuveni 3 reizes salīdzinājumā ar veselīgiem brīvprātīgajiem (skatīt 4.2. un 4.3. apakšpunktu).

5.3 Preklīniskie dati par drošumu

Nevēlamās blakusparādības, kas nav novērotas klīniskajos pētījumos, bet ir novērotas pētījumos ar dzīvniekiem, izmantojot klīniskajā praksē lietotajām līdzīgas devas un iedarbības ilgumu, kā arī iespējami atbilstošu lietošanas veidu, ir šādas.

Kancerogēnēze, mutagēnēze

Genotoksicitātes pētījumu standarta sērijā Nerlynx nebija ne klastogēnisks, nedz mutagēnisks.

Neratiniba metabolīti M3, M6, M7 un M11 ir negatīvi *in vitro* genotoksicitātes pētījumu standarta sērijā.

6 mēnešu kancerogenitātes pētījumā ar Tg.rasH2 transgēnām pelēm un žurkām 2 gadu dati neuzrādīja kancerogēna potenciāla pazīmes.

Reproduktīvā toksicitāte

Trušiem nebija ietekmes uz pārošanos un dzīvnieku spēju apaugļoties, bet, lietojot devas, kuras var uzskatīt par klīniski nozīmīgām, tika novērota embriofetālā mirstība un augļu morfoloģiskās patoloģijas (piemēram, kupolgalva, galvas smadzeņu vēderiņu dilatācija, izmainītas formas priekšējais avotiņš un palielināts priekšējais un/vai aizmugurējais avotiņš).

Vides riska novērtējums (VRN)

Vides riska novērtējuma pētījumos ir pierādīts, ka neratinibs acīmredzami spēj būt noturīgs, bioakumulējošs un toksisks attiecībā pret vidi (skatīt 6.6. apakšpunktu).

6. FARMACEITISKĀ INFORMĀCIJA

6.1 Palīgvielu saraksts

Tabletes kodols

Mannīts (E421)

Mikrokristāliskā celuloze

Krospovidons

Povidons

Kolodiālais bezūdens silīcija dioksīds

Magnija stearāts

Tabletes apvalks
Polivinilspirts
Titāna dioksīds (E171)
Makrogols
Talks
Sarkanais dzelzs oksīds (E172)

6.2 Nesaderība

Nav piemērojama.

6.3 Uzglabāšanas laiks

3 gadi.

6.4 Īpaši uzglabāšanas nosacījumi

Uzglabāt cieši noslēgtā pudelītē, lai pasargātu no mitruma.

Šīm zālēm nav nepieciešama īpaša uzglabāšanas temperatūra.

6.5 Iepakojuma veids un saturs

60 ml balta, augsta blīvuma polietilēna (ABPE) apaļa pudelīte, kurai ir bērniem drošs polipropilēna vāciņš un folijas iekšējais blīvējums.

Kopā ar tabletēm katrā pudelītē ir ievietota ar 1 g silikagēlu pildīta ABPE mitrumu uzsūcoša kārbīņa.

Katrā pudelītē ir 180 tabletes.

6.6 Īpaši norādījumi atkritumu likvidēšanai

Šīs zāles var apdraudēt vidi (skatīt 5.3. apakšpunktu).

Neizlietotās zāles vai izlietotie materiāli jāiznīcina atbilstoši vietējām prasībām.

7. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKS

PIERRE FABRE MEDICAMENT
Les Cauquillous
81500 Laval
Francija

8. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)

EU/1/18/1311/001

9. PIRMĀS REĢISTRĀCIJAS/PĀRREĢISTRĀCIJAS DATUMS

Pirmās reģistrācijas datums: 2018.gada 31. augusts

Pēdējās pārreģistrācijas datums:

10. TEKSTA PĀRSKATĪŠANAS DATUMS

Sīkāka informācija par šīm zālēm ir pieejama Eiropas Zāļu aģentūras tīmekļa vietnē <http://www.ema.europa.eu>

II PIELIKUMS

- A. RAŽOTĀJS(-I), KAS ATBILD PAR SĒRIJAS IZLAIDI**
- B. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBAS UN LIETOŠANAS NOSACĪJUMI VAI IEROBEŽOJUMI**
- C. CITI REĢISTRĀCIJAS NOSACĪJUMI UN PRASĪBAS**
- D. NOSACĪJUMI VAI IEROBEŽOJUMI ATTIECĪBĀ UZ DROŠU UN EFEKTĪVU ZĀĻU LIETOŠANU**

A. RAŽOTĀJS(-I), KAS ATBILD PAR SĒRIJAS IZLAIDI

Ražotāja, kas atbild par sērijas izlaidi, nosaukums un adrese

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

B. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBAS UN LIETOŠANAS NOSACĪJUMI VAI IEROBEŽOJUMI

Zāles ar parakstīšanas ierobežojumiem (skatīt I pielikumu: zāļu apraksts, 4.2. apakšpunkts).

C. CITI REĢISTRĀCIJAS NOSACĪJUMI UN PRASĪBAS

- **Periodiski atjaunojamais drošuma ziņojums**

Šo zāļu periodiski atjaunojamo drošuma ziņojumu iesniegšanas prasības ir norādītas Eiropas Savienības atsaucē datumu un periodisko ziņojumu iesniegšanas biežuma sarakstā (*EURD* sarakstā), kas sagatavots saskaņā ar Direktīvas 2001/83/EK 107.c panta 7. punktu, un visos turpmākajos saraksta atjauninājumos, kas publicēti Eiropas Zāļu aģentūras tīmekļa vietnē.

D. NOSACĪJUMI VAI IEROBEŽOJUMI ATTIECĪBĀ UZ DROŠU UN EFEKTĪVU ZĀĻU LIETOŠANU

- **Riska pārvaldības plāns (RPP)**

Reģistrācijas apliecības īpašniekam jāveic nepieciešamās farmakovigilances darbības un pasākumi, kas sīkāk aprakstīti reģistrācijas pieteikuma 1.8.2. modulī iekļautajā apstiprinātajā RPP un visos turpmākajos atjauninātajos apstiprinātajos RPP.

Atjaunināts RPP jāiesniedz:

- pēc Eiropas Zāļu aģentūras pieprasījuma;
 - ja ieviesti grozījumi riska pārvaldības sistēmā, jo īpaši gadījumos, kad saņemta jauna informācija, kas var būtiski ietekmēt ieguvumu/riska profilu, vai nozīmīgu (farmakovigilances vai riska mazināšanas) rezultātu sasniegšanas gadījumā.
- **Papildu riska mazināšanas pasākumi**

Pirms Nerlynx laišanas katras dalībvalsts tirgū reģistrācijas apliecības īpašniekam (RAĪ) ar valsts kompetento iestādi ir jāvienojas par izglītojošo materiālu saturu un formātu, tajā skaitā par izzinošanos līdzekļiem, informācijas izplatīšanas veidiem un citiem programmas aspektiem.

RAĪ ir jānodrošina, lai visās valstīs, kurās Nerlynx tirgo, visi veselības aprūpes speciālisti, kas parakstīs/izsniegs Nerlynx, kā arī pacienti/aprūpētāji, kuri lieto Nerlynx, var piekļūt/tiek nodrošināti ar šādiem izglītojošiem materiāliem:

- ārstiem paredzētie izglītojošie materiāli;
- pacientiem paredzēta informācija.

Ārstiem paredzētajā izglītojošajā materiālā jāiekļauj:

- zāļu apraksts;
- norādījumi veselības aprūpes speciālistiem;
- pacientiem paredzētie izglītojošie materiāli.
 - **Norādījumos veselības aprūpes speciālistiem** ir jāiekļauj šāda informācija:
- zāļu nosaukums, aktīvās vielas nosaukums un apstiprinātā zāļu indikācija;
- atbilstošā informācija saistībā ar bažām par drošumu “kuņģa-zarnu trakta toksicitāte (caureja)” (piemēram, nopietnība, smaguma pakāpe, biežums, laiks līdz sākumam, ilgums, blakusparādību izžušana, ja piemērojams);
- informācija par populāciju, kurai bažām par drošumu ir augstāks risks;
- galvenā pacientiem sniedzamā informācija ar ieteikumiem par to, kā novērst vai mazināt kuņģa-zarnu trakta toksicitāti, veicot atbilstošu uzraudzību un ārstēšanu:
 - profilaktiska terapija ar pretcaurejas zālēm;
 - uztura maiņa;
 - devu maiņa (ar norādēm par devu pielāgošanu)/terapijas pārtraukšana;
- izglītojošu materiālu nodošanas pacientiem/aprūpētajiem konsultēšanas beigās nozīmīgums;
- piezīmes par nevēlamo blakusparādību ziņošanas svarīgumu.

➤ **Pacientam paredzētie izglītojošie materiāli**

Pacientiem paredzētajā informācijas kopumā jāiekļauj:

- lietošanas instrukcija;
- ārstēšanas norādījumi pacientam/aprūpētajam;
- žurnāls “Manas ārstēšanas žurnāls”.

Norādījumos pacientam/aprūpētajam ir jāiekļauj šāda galvenā informācija (pacientiem saprotamā valodā):

- zāļu nosaukums, aktīvās vielas nosaukums un apstiprinātā zāļu indikācija;
- atbilstošā informācija par kuņģa-zarnu trakta toksicitāti (caureju) (piemēram, detalizēta informācija par pazīmēm un simptomiem (nopietnība, smaguma pakāpe, biežums, laiks līdz sākumam, ilgums, risks un sekas));
- galvenā informācijā, kā novērst vai mazināt kuņģa-zarnu trakta toksicitāti, veicot atbilstošu uzraudzību (ar atsauci uz ārstēšanas žurnālu) un ārstēšanu:
 - profilaktiska terapija ar pretcaurejas zālēm;
 - uztura maiņa;

- laiks, kad jābrīdina veselības aprūpes speciālists, un turpmākās terapijas pielāgošanas nozīmīgums;
- piezīme par lietošanas instrukcijas pacientiem izlasīšanas svarīgumu;
- piezīmes par nevēlamo blakusparādību ziņošanas svarīgumu.

III PIELIKUMS

MARKĒJUMA TEKSTS UN LIETOŠANAS INSTRUKCIJA

A. MARKĒJUMA TEKSTS

INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ ĀRĒJĀ IEPAKOJUMA UN UZ TIEŠĀ IEPAKOJUMA

KARTONA KASTĪTE UN PUDELĪTE

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Nerlynx 40 mg apvalkotās tabletes
neratinibum

2. AKTĪVĀS(-O) VIELAS(-U) NOSAUKUMS(-I) UN DAUDZUMS(-I)

Katra apvalkotā tablete satur neratiniba maleātu, kas atbilst 40 mg neratiniba.

3. PALĪGVIELU SARAKSTS

4. ZĀĻU FORMA UN SATURS

180 tabletes

5. LIETOŠANAS UN IEVADĪŠANAS VEIDS

Pirms lietošanas izlasiet lietošanas instrukciju.
Iekšķīgai lietošanai.

6. ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI PAR ZĀĻU UZGLABĀŠANU BĒRNIEM NEREDZAMĀ UN NEPIEEJAMĀ VIETĀ

Uzglabāt bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

7. CITI ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI, JA NEPIECIEŠAMS

Nenorijiet mitrumu uzsūcošo vielu.

8. DERĪGUMA TERMIŅŠ

EXP

9. ĪPAŠI UZGLABĀŠANAS NOSACĪJUMI

Uzglabāt cieši noslēgtā pudelītē, lai pasargātu no mitruma.

10. ĪPAŠI PIESARDZĪBAS PASĀKUMI, IZNĪCINOT NEIZLIETOTĀS ZĀLES VAI IZMANTOTOS MATERIĀLUS, KAS BIJUŠI SASKARĒ AR ŠĪM ZĀLĒM, JA PIEMĒROJAMS

Neizlietotās zāles vai izlietotie materiāli jāiznīcina atbilstoši vietējām prasībām.

11. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS UN ADRESE

PIERRE FABRE MEDICAMENT
Les Cauquillous
81500 Laval
Francija

12. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(I)

EU/1/18/1311/001

13. SĒRIJAS NUMURS

Lot

14. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBA

15. NORĀDĪJUMI PAR LIETOŠANU

16. INFORMĀCIJA BRAILA RAKSTĀ

Kartona kastīte:
nerlynx 40 mg

17. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – 2D SVĪTRKODS

Kartona kastīte:
2D svītrkods, kurā iekļauts unikāls identifikators.

18. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – DATI, KO VAR NOLASĪT PERSONA

Kartona kastīte:
PC
SN
NN

B. LIETOŠANAS INSTRUKCIJA

Lietošanas instrukcija: informācija pacientam

Nerlynx 40 mg apvalkotās tabletes neratinibum

Pirms zāļu lietošanas uzmanīgi izlasiet visu instrukciju, jo tā satur Jums svarīgu informāciju.

- Saglabājiet šo instrukciju! Iespējams, ka vēlāk to vajadzēs pārlasīt.
- Ja Jums rodas jebkādi jautājumi, vaicājiēt ārstam vai farmaceitam.
- Šīs zāles ir parakstītas tikai Jums. Nedodiet tās citiem. Tās var nodarīt ļaunumu pat tad, ja šiem cilvēkiem ir līdzīgas slimības pazīmes.
- Ja Jums rodas jebkādas blakusparādības, konsultējieties ar ārstu vai farmaceitu. Tas attiecas arī uz iespējamām blakusparādībām, kas nav minētas šajā instrukcijā. Skatīt 4. punktu.

Šajā instrukcijā varat uzzināt:

1. Kas ir Nerlynx un kādam nolūkam tās lieto
2. Kas Jums jāzina pirms Nerlynx lietošanas
3. Kā lietot Nerlynx
4. Iespējamās blakusparādības
5. Kā uzglabāt Nerlynx
6. Iepakojuma saturs un cita informācija

1. Kas ir Nerlynx un kādam nolūkam tās lieto

Kas ir Nerlynx

Nerlynx satur aktīvo vielu neratinibu. Tas pieder pie zāļu grupas, ko sauc par tirozīnkināzes inhibitori un ko izmanto, lai bloķētu vēža šūnas un ārstētu krūts vēzi.

Kādam nolūkam Nerlynx lieto

Nerlynx lieto pacientiem, kuriem ir agrīnās stadijas krūts vēzis, kas:

- ir hormonu receptoru pozitīvs (HR-pozitīvs) un cilvēka epidermālo augšanas faktoru receptoru 2 pozitīvs (HER2-pozitīvs), un
- ir iepriekš ārstēts ar citām zālēm, ko sauc par trastuzumabu.

HER2 receptors ir olbaltumviela, kas ir atrodama uz organisma šūnu virsmas. Tas palīdz kontrolēt veselīgu krūts šūnu augšanu. HER2 pozitīvam krūts vēzim uz vēža šūnu virsmas ir liels daudzums HER2 receptoru. Tā rezultātā vēža šūnas dalās un aug ātrāk.

“Hormonu receptori” arī ir olbaltumvielas, kas ekspresējas noteiktu audu šūnās. Estrogēni un progesterons saistās ar šīm olbaltumvielām un regulē šūnu aktivitāti. HR-pozitīva krūts vēža gadījumā estrogēni un/vai progesterons var stimulēt šūnu dalīšanos un augšanu.

Pirms Nerlynx lietošanas ir jāpārbauda, vai vēzis ir HR-pozitīvs un HER2-pozitīvs. Pirms tam ir arī jābūt saņemtai terapijai ar trastuzumabu.

Kā darbojas Nerlynx

Nerlynx bloķē HER2 receptorus uz vēža šūnām. Tas palīdz apturēt šūnu dalīšanos un augšanu.

2. Kas Jums jāzina pirms Nerlynx lietošanas

Nelietojiet Nerlynx šādos gadījumos:

- ja Jums ir alerģija pret neratinibu vai kādu citu (6. punktā minēto) šo zāļu sastāvdaļu;
- ja Jums ir smagi aknu darbības traucējumi;
- ja Jūs lietojat rifampicīnu (zāles tuberkulozes ārstēšanai);
- ja Jūs lietojat karbamazepīnu vai fenitoīnu (zāles krampju lēkmju ārstēšanai);
- ja Jūs lietojat divšķautņu asinszāli (ārstniecības augu preparāts depresijas ārstēšanai).

Brīdinājumi un piesardzība lietošanā

Pirms Nerlynx lietošanas konsultējieties ar ārstu vai farmaceitu.

Sākot lietot Nerlynx, ir jālieto pretcaurejas zāles

Terapijas sākumā Nerlynx var izraisīt caureju. Jums ir jālieto pretcaurejas zāles, lai caureja nekļūtu smaga un lai novērstu dehidratāciju terapijas ar Nerlynx laikā.

Aknu darbības traucējumu analīzes un pārbaudes

Nerlynx var izraisīt izmaiņas aknu darbībā – tās parādās asins analīzēs. Pirms ārstēšanas ar Nerlynx un ārstēšanas laikā ārsts veiks asins analīzes. Ja Jūsu aknu darbības analīzes liecinās par smagiem traucējumiem, ārsts pārtrauks terapiju ar Nerlynx.

Bērni un pusaudži

Nelietot bērniem vecumā līdz 18 gadiem. Šajā vecuma grupā Nerlynx drošība un efektivitāte nav pētīta.

Citas zāles un Nerlynx

Pastāstiet ārstam vai farmaceitam par visām zālēm, kuras lietojat, pēdējā laikā esat lietojis vai varētu lietot. Tas jādara tāpēc, ka Nerlynx var ietekmēt citu zāļu iedarbību. Tāpat citas zāles var ietekmēt Nerlynx iedarbību.

It īpaši informējiet ārstu vai farmaceitu, ja lietojat kādas no šīm zālēm:

- rifampicīns – zāles tuberkulozes ārstēšanai;
- karbamazepīns, fenobarbitāls vai fenitoīns – zāles krampju lēkmju ārstēšanai;
- divšķautņu asinszāle – ārstniecības augu preparāts depresijas ārstēšanai;
- ketokonazols, vorikonazols, itraconazols vai flukonazols – zāles sēnīšu infekciju ārstēšanai;
- eritromicīns vai klaritromicīns – zāles bakteriālu infekciju ārstēšanai;
- proteāzes inhibitori – pretvīrusu zāles;
- nefazodons – zāles depresijas ārstēšanai;
- diltiazems vai verapamils – zāles augsta asinsspiediena un sāpju krūškurvī ārstēšanai;
- dabigatrans vai digoksīns – zāles sirds darbības traucējumu ārstēšanai;
- rosuvastatīns – zāles augsta holesterīna līmeņa ārstēšanai;
- irinotekāns – zāles, ko lieto kolorektālu vēžu ārstēšanai;
- sulfasalazīns – pretiekaisuma zāles zarnu traktam;
- zāles gremošanas traucējumu ārstēšanai, piemēram:
 - lansoprazols, omeprazols vai līdzīgas zāles, ko sauc par protonu sūkņu inhibitoriem jeb PPI nav ieteicamas;
 - ranitidīns, cimetidīns vai līdzīgas zāles, ko sauc par H₂ receptoru antagonistiem. Neratinibs jālieto 10 stundas pēc H₂ receptoru antagonista lietošanas un vismaz 2 stundas pirms nākamās H₂ receptoru antagonista devas lietošanas;
 - antacīdi – starp šo zāļu un Nerlynx lietošanu ir jābūt vismaz 3 stundu starplaikam.

Ja kaut kas no iepriekš minētā ir attiecināms uz Jums (vai neesat pārliecināts), pirms Nerlynx lietošanas konsultējieties ar ārstu vai farmaceitu.

Nerlynx kopā ar uzturu un dzērieniem

Nerlynx lietošanas laikā nelietojiet greipfrūtus vai granātābolus – tas attiecas uz greipfrūtiem/granātāboliem, to sulu vai piedevām, kas var saturēt greipfrūtus/granātābolus. Tas ir tāpēc, ka šie augļi mijiedarbojas ar Nerlynx un ietekmē zāļu darbību.

Grūtniecība

Ja Jūs esat grūtniece, pirms zāļu nozīmēšanas Jums ārsts novērtēs potenciālo ieguvumu Jums un risku auglim. Ja kļūstat par grūtnieci šo zāļu lietošanas laikā, ārsts novērtēs potenciālo ieguvumu Jums un risku auglim attiecībā uz turpmāku ārstēšanu ar šīm zālēm.

Kontracepcija

Sievietēm reproduktīvā vecumā ir jālieto efektīvs kontracepcijas līdzeklis, tajā skaitā kontracepcijas barjermetode:

- kamēr lieto Nerlynx;
- vienu mēnesi pēc terapijas pabeigšanas.

Vīriešiem ir jālieto efektīva kontracepcijas barjermetode, piemēram, prezervatīvs:

- kamēr lieto Nerlynx;
- trīs mēnešus pēc terapijas pabeigšanas.

Barošana ar krūti

Ja barojat bērnu ar krūti vai plānojat barot bērnu ar krūti, konsultējieties ar ārstu, jo neliels daudzums šo zāļu var izdalīties krūts pienā. Ārsts apspriedīs ar Jums Nerlynx lietošanas ieguvumus un risku šajā laika posmā.

Transportlīdzekļu vadīšana un mehānismu apkalpošana

Nerlynx maz ietekmē spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus. Nerlynx blakusparādības (piemēram, dehidratācija un reibonis, kas rodas no caurejas, nogurums vai ģībonis) var ietekmēt to, kā tiek veikti uzdevumi, kam nepieciešamas lemsšanas, motorās vai kognitīvās prasmes.

3. Kā lietot Nerlynx

Vienmēr lietojiet šīs zāles tieši tā, kā ārsts Jums teicis. Neskaidrību gadījumā vaicājiat ārstam vai farmaceitam.

Cik daudz lietot Nerlynx

Nerlynx ieteicamā deva ir 6 tabletes vienu reizi dienā (kopā 240 mg).

- Lietojiet zāles ēdienreizes laikā. Nesasmalciniet un neizšķīdiniet tās.
- Visām tabletēm uzdzeriet ūdeni, lietojiet tās vienā un tajā pašā dienas laikā, vēlams no rīta.

Terapijas kurss ir viens gads.

Sākot lietot Nerlynx, ir jālieto pretcaurejas zāles

Terapijas sākumā Nerlynx var izraisīt caureju, ja vien nelieto pretcaurejas zāles, lai novērstu vai samazinātu caureju. Parasti caureja rodas Nerlynx terapijas agrīnā periodā un var būt nopietna, izraisot dehidratāciju.

- Sāciet lietot pretcaurejas zāles, kā norādījis Jūsu ārsts, ar pirmo Nerlynx devu.
- Ārsts norādīs, kā lietot pretcaurejas zāles.
- Turpiniet lietot pretcaurejas zāles Nerlynx lietošanas pirmajā mēnesī vai pirmos divus mēnešus. Ārsts norādīs, vai Jums jāturpina lietot pretcaurejas zāles pēc pirmajiem diviem mēnešiem, lai kontrolētu caureju.
- Ārsts arī norādīs, vai Jums ir nepieciešams mainīt Nerlynx devu caurejas dēļ.

Ja esat lietojis Nerlynx vairāk nekā noteikts, nekavējoties sazinieties ar ārstu vai slimnīcu. Paņemiet līdzī zāļu iepakojumu.

Dažas no blakusparādībām Nerlynx pārdozēšanas gadījumā ir caureja, slikta dūša, vemšana un dehidratācija.

Ja esat aizmirsis lietot Nerlynx

- Ja aizmirsāt devu, nākamo devu lietojiet tikai nākamajā dienā.
- Nelietojiet dubultu devu, lai aizvietotu aizmirsto devu.

Ja pārtraucat lietot Nerlynx

- Nepārtrauciet Nerlynx lietošanu, iepriekš nekonsultējoties ar savu ārstu.

Ja Jums ir kādi jautājumi par šo zāļu lietošanu, jautājiet ārstam vai farmaceitam.

4. Iespējamās blakusparādības

Tāpat kā visas zāles, šīs zāles var izraisīt blakusparādības, kaut arī ne visiem tās izpaužas. Lietojot šīs zāles, var rasties tālāk norādītās blakusparādības.

Caureja

Terapijas sākumā Nerlynx var izraisīt caureju, ja vien nelieto pretcaurejas zāles, lai novērstu vai samazinātu caureju. Caureja var būt smaga, un Jums var rasties dehidratācija. Lai uzzinātu vairāk par pretcaurejas zālēm, kas jālieto vienlaicīgi ar Nerlynx, skatīt 3. punktu.

Konsultējieties ar ārstu šādos gadījumos:

- Jums ir caureja, kas nebeidzas – ārsts var ieteikt, kā to kontrolēt;
- Jūs jūtat reiboni vai vājumu caurejas dēļ – vai arī nekavējoties dodieties uz slimnīcu.

Aknu darbības traucējumi

Nerlynx var izraisīt izmaiņas aknu darbībā – tās parādās asins analīzēs. Jums var būt un var arī nebūt aknu darbības traucējumu pazīmes vai simptomi (piemēram, dzeltena āda un/vai acis), tumšs urīns vai gaišas krāsas feces). Pirms ārstēšanas ar Nerlynx un ārstēšanas laikā ārsts veiks asins analīzes. Ja Jūsu aknu darbības analīzes liecinās par nopietniem traucējumiem, ārsts pārtrauks terapiju ar Nerlynx.

Citas blakusparādības

Ja novērojat kādu no turpmāk minētajām blakusparādībām, sazinieties ar ārstu vai farmaceitu.

Ļoti bieži (var rasties vairāk nekā 1 no 10 cilvēkiem):

- caureja;
- sāpes vēderā, slikta pašsajūta, samazināta ēstgriba;
- sausa vai iekaisusi mute, tajā skaitā čūlgas un gļotādas čūlas;
- izsitumi;
- muskuļu spazmas vai krampji;
- ļoti liels nogurums.

Bieži (var rasties līdz 1 no 10 cilvēkiem):

- dedzinoša sajūta urinēšanas laikā un bieža urinēšana, neatliekama vajadzība urinēt (var būt urīnceļu infekcijas simptomi);
- dehidratācija;
- ģībonis;
- deguna asiņošana;
- viegli kuņģa darbības traucējumi;
- sausa mute;
- izmaiņas aknu darbības rādītājos;
- nagu bojājumi, tajā skaitā nagu šķelšanās vai krāsas izmaiņas;

- sausa āda, tajā skaitā ādas plīsumi;
- izmaiņas nieru darbības rādītājos;
- ķermeņa masas zudums.

Retāk (var rasties līdz 1 no 100 cilvēkiem):

- nieru mazspēja;
- izmaiņas aknu darbības rādītājos (t.i., paaugstināts bilirubīna līmenis asinīs).

Ja novērojat kādu no iepriekš minētajām blakusparādībām, sazinieties ar ārstu vai farmaceitu.

Ziņošana par blakusparādībām

Ja jums rodas jebkādas blakusparādības, konsultējieties ar ārstu vai farmaceitu. Tas attiecas arī uz iespējamām blakusparādībām, kas nav minētas šajā instrukcijā. Jūs varat ziņot par blakusparādībām arī tieši, izmantojot [V pielikumā](#) minēto nacionālās ziņošanas sistēmas kontaktinformāciju. Ziņojot par blakusparādībām, Jūs varat palīdzēt nodrošināt daudz plašāku informāciju par šo zāļu drošumu.

5. Kā uzglabāt Nerlynx

Uzglabāt šīs zāles bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

Nelietot šīs zāles pēc derīguma termiņa beigām, kas norādīts uz pudelītes un kastītes pēc “EXP”. Derīguma termiņš attiecas uz norādītā mēneša pēdējo dienu.

Šīm zālēm nav nepieciešama īpaša uzglabāšanas temperatūra.

Uzglabāt cieši noslēgtā pudelītē, lai pasargātu no mitruma.

Nelietojiet Nerlynx, ja pamanāt kādas iepakojuma bojājuma pazīmes vai ir kādas iepakojuma atvēršanas pazīmes (piemēram, bojāts iekšējais blīvējums).

Neizmetiet zāles kanalizācijā vai sadzīves atkritumos. Vaicājiert farmaceitam, kā izmest zāles, kuras vairs nelietojat. Šie pasākumi palīdzēs aizsargāt apkārtējo vidi.

6. Iepakojuma saturs un cita informācija

Ko Nerlynx satur

- Aktīvā viela ir neratinibs. Katra apvalkotā tablete satur neratiniba maleātu, kas atbilst 40 mg neratiniba.
- Citas sastāvdaļas ir:
 - tabletes kodols: mannīts (E421), mikrokristāliskā celuloze, krospovidons, povidons, kolodiālais bezūdens silīcija dioksīds, magnija stearāts;
 - tabletes apvalks: polivinilspirts, titāna dioksīds (E171), makrogols, talks, sarkanais dzelzs oksīds (E172).

Nerlynx ārējais izskats un iepakojums

Apvalkotās tabletes ir sarkanas, ovālas formas tabletes ar iespaidumu W104 vienā pusē un gludu virsmu otrā pusē.

Nerlynx apvalkotās tabletes ir iepakotas baltā, augsta blīvuma polietilēna (ABPE) apaļā pudelītē, kurai ir bērniem drošs polipropilēna vāciņš un folijas iekšējais blīvējums, kas paredzēts kā aizsarglīdzeklis pret atvēršanu. Katrā pudelītē ir 180 apvalkotās tabletes.

Kopā ar tabletēm katrā pudelītē ir ievietota ar 1 g silikagēlu pildīta ABPE mitrumu uzsūcoša kārbīņa. Nenorijiet mitrumu uzsūcošo vielu. Uzglabājiet to pudelītē.

Reģistrācijas apliecības īpašnieks
PIERRE FABRE MEDICAMENT
Les Cauquillous
81500 Laval
Francija

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

Šī lietošanas instrukcija pēdējo reizi pārskatīta MM/GGGG

Citi informācijas avoti

Sīkāka informācija par šīm zālēm ir pieejama Eiropas Zāļu aģentūras tīmekļa vietnē
<http://www.ema.europa.eu>.
