

ANNESS I

SOMMARJU TAL-KARATTERISTIČI TAL-PRODOTT

1. ISEM IL-PRODOTT MEDIĊINALI

Nerlynx 40 mg pilloli miksijin b'rita

2. GHAMLA KWALITATTIVA U KWANTITATTIVA

Kull pillola miksija b'rita fiha neratinib maleate, ekwivalenti għal 40 mg neratinib.

Għal-lista shiha ta' eċċipjenti, ara sezzjoni 6.1.

3. GHAMLA FARMAĊEWTIKA

Pillola miksija b'rita.

Pillola miksija b'rita ovali hamra b'“W104” imnaqqxa fuq naħa wahda. Id-dimensjonijiet tal-pillola huma 10.5 mm x 4.3 mm bi ħxuna ta' 3.1 mm.

4. TAGHRIF KLINIKU

4.1 Indikazzjoni terapewtika

Nerlynx huwa indikat għat-trattament aġġuvanti estiż ta' pazjenti adulti b'kanċer tas-sider b'espressjoni żejda/amplifikata ta' HER2, pożittiv għar-riċettur tal-ormon fi stadju bikri u li temmew it-terapija aġġuvanti bbażata fuq trastuzumab anqas minn sena ilu.

4.2 Pożoloġija u metodu ta' kif għandu jingħata

It-trattament b'Nerlynx għandha tinbeda u tiġi sorveljata minn tabib b'esperjenza fl-għoti ta' prodotti mediċinali kontra l-kanċer.

Pożoloġija

Id-doża rakkomandata ta' Nerlynx hija ta' 240 mg (sitt pilloli ta' 40 mg) li jittiehdu mill-ħalq darba kuljum, kontinwament għal sena. Nerlynx għandu jittiehed mal-ikel, preferibbilment filgħodu. Il-pazjenti għandhom jibdew trattament fi żmien sena minn meta jtemmu terapija bi trastuzumab.

Modifikazzjonijiet fid-doża għal reazzjonijiet avversi

Il-modifikazzjoni fid-doża ta' Nerlynx hija rakkomandata abbażi tas-sigurtà u t-tollerabbiltà tal-individwu. Il-ġestjoni ta' xi reazzjonijiet avversi tista' tehtieg interruzzjoni fid-doża u/jew tnaqqis fid-doża kif muri fit-Tabella 1, Tabella 2, Tabella 3, u Tabella 4.

Nerlynx għandu jitwaqqaf għal pazjenti li:

- Ma jirnexx ilhomx jirkupraw għal Grad 0 sa 1 minn tossiċità relatata mat-trattament,
- Għal tossiċitajiet li jirriżultaw f'dewmien tat-trattament > 3 ġmighat, jew
- Għal pazjenti li ma jkunux jistgħu jittolleraw 120 mg kuljum

Sitwazzjonijiet kliniċi addizzjonali jistgħu jirriżultaw f'aġġustamenti fid-doża kif indikat klinikament (eż. tossiċitajiet intollerabbli, reazzjonijiet avversi persistenti ta' Grad 2, eċċ.).

Tabella 1: Modifikazzjonijiet fid-doża ta' Nerlynx għal reazzjonijiet avversi

Livell tad-doża	Doża ta' Nerlynx
Doża tal-bidu rakkomandata	240 mg kuljum
L-ewwel tnaqqis fid-doża	200 mg kuljum
It-tieni tnaqqis fid-doża	160 mg kuljum
It-tielet tnaqqis fid-doża	120 mg kuljum

Tabella 2: Modifikazzjonijiet u ġestjoni tad-doża ta' Nerlynx – tossiċitajiet ġenerali*

Severità tat-tossiċità†	Azzjoni
Grad 3	Waqqaf Nerlynx sal-irkupru għal Grad ≤ 1 jew linja bażi fi żmien 3 ġimgħat mit-twaqqif tat-trattament. Imbagħad kompli Nerlynx fil-livell tad-doża aktar baxx li jmiss. Jekk tossiċità ta' Grad 3 ma tirkuprax fi żmien 3 ġimgħat, waqqaf Nerlynx għalkollox.
Grad 4	Waqqaf Nerlynx għalkollox.

* Irreferi għal Tabella 3 u Tabella 4 hawn taht għall-ġestjoni tad-dijarea u tal-epatotossiċità

† Kull CTCAE v4.0

Modifikazzjonijiet fid-doża għad-dijarea

Il-ġestjoni tad-dijarea tehtiegħ l-użu korrett ta' prodott mediċinali kontra d-dijarea, bidla fid-dieta u modifikazzjonijiet xierqa fid-doża ta' Nerlynx. Linji gwida għall-aġġustament tad-dożi ta' Nerlynx fl-ambjent tad-dijarea huma murija f'Tabella 3.

Tabella 3: Modifikazzjonijiet fid-doża għad-dijarea

Severità tad-dijarea*	Azzjoni
- Dijarea ta' Grad 1 [żieda ta' < 4 ippurgar kuljum aktar mil-linja bażi] - Dijarea ta' Grad 2 [żieda ta' 4-6 ippurgar kuljum aktar mil-linja bażi] li ddum < 5 ijiem - Dijarea ta' Grad 3 [żieda ta' ≥ 7 ippurgar kuljum aktar mil-linja bażi; inkontinenza; dħul fl-isptar indikat; li tillimita attivitajiet ta' awtokura tal-ħajja ta' kuljum] li ddum $\leq$ jumejn	- Aġġusta trattament kontra d-dijarea - Modifikazzjonijiet fid-dieta - Għandu jinżamm tehid ta' fluwidu ta' ~ 2 L/jum sabiex tiġi evitata deidrazzjoni - Ladarba l-avveniment jiġi riżolt għal Grad ≤ 1 jew linja bażi, ikkunsidra li tibda mill-ġdid profilassi kontra d-dijarea, jekk tkun xierqa ma' kull għoti sussegwenti ta' Nerlynx (irreferi għal sezzjoni 4.4).
- Kwalunkwe grad b'karatteristiċi kkumplikati† - Dijarea ta' Grad 2 li ddum 5 ijiem jew aktar‡ - Dijarea ta' Grad 3 li ddum bejn jumejn u 3 ġimgħat‡	- Interrompi t-trattament b'Nerlynx - Modifikazzjonijiet fid-dieta - Għandu jinżamm tehid ta' fluwidu ta' ~ 2 L/jum sabiex tiġi evitata deidrazzjoni - Jekk id-dijarea tiġi riżolta għal Grad ≤ 1 f'ġimgħa jew inqas, imbagħad kompli t-trattament b'Nerlynx bl-istess doża. - Jekk id-dijarea tiġi riżolta għal Grad ≤ 1 f'aktar minn ġimgħa, imbagħad kompli t-trattament b'Nerlynx b'doża mnaqqsa (ara Tabella 1). - Ladarba l-avveniment jiġi riżolt għal Grad ≤ 1 jew linja bażi, ikkunsidra li tibda mill-ġdid profilassi kontra d-dijarea, jekk tkun xierqa ma' kull għoti sussegwenti ta' Nerlynx (irreferi għal sezzjoni 4.4). - Jekk id-dijarea ta' grad 3 tippersisti għal aktar minn 3 ġimgħat, waqqaf Nerlynx għalkollox.
Dijarea ta' Grad 4 [konsegwenti ta' periklu għall-ħajja; intervent urġenti indikat]	Waqqaf it-trattament b'Nerlynx għalkollox
Id-dijarea tirrikorri għal Grad 2 jew aktar b'120 mg kuljum	Waqqaf it-trattament b'Nerlynx għalkollox

* Kull CTCAE v4.0

† Karatteristiċi kkumplikati jinkludi deidrazzjoni, deni, ipotensjoni, insuffiċjenza tal-kliwi, jew newtrogenija ta' Grad 3 jew 4

‡ Minkejja li jiġi kkurat bl-aħjar terapija medika

Modifikazzjonijiet fid-doża għall-epatotossicità

Il-linji gwida għal aġġustament fid-doża ta' Nerlynx f'każ ta' tossicità tal-fwied huma murija f'Tabella 4. (ara sezzjoni 4.4).

Tabella 4: Modifikazzjonijiet fid-doża għall-epatotossicità

Severità tal-epatotossicità*	Azzjoni
- ALT ta' Grad 3 (>5-20 x ULN) - JEW - Bilirubina ta' Grad 3 (>3-10 x ULN)	- Waqqaf Nerlynx sal-irkupru għal Grad ≤ 1 - Evalwa l-kawżi alternattivi - Kompli Nerlynx bil-livell tad-doża aktar baxx li jmiss jekk l-irkupru għal Grad ≤ 1 isehh fi żmien 3 ġimgħat. Jekk ALT jew bilirubina ta' Grad 3 isehhu għal darb'ohra minkejja tnaqqis wiehed fid-doża, waqqaf Nerlynx għalkollox. - Jekk l-epatotossicità ta' Grad 3 tippersisti għal aktar minn 3 ġimgħat, waqqaf Nerlynx għalkollox.
- ALT ta' Grad 4 (>20 x ULN) - JEW - Bilirubina ta' Grad 4 (>10 x ULN)	- Waqqaf Nerlynx għalkollox - Evalwa l-kawżi alternattivi

ULN=Limitu ta' Fuq tan-Normal; ALT= Alanina Aminotransferazi

* Kull CTCAE v4.0

Doża maqbuża

Doži maqbuża m'għandhomx jiġu sostituti u t-trattament għandu jitkompla bid-doża skedata ta' kuljum li jmiss (ara sezzjoni 4.9).

Grapefruit u rummien

L-ghoti konkomitanti ta' neratinib mal-grapefruit jew mar-rummien/meraq tal-grapefruit jew tar-rummien mhuwiex rakkomandat (ara sezzjonijiet 4.4 u 4.5).

Użu ta' inibituri ta' CYP3A4/P-gp

Jekk l-inibitur ma jkunx jista' jiġi evitat, naqqas id-doża ta' Nerlynx:

- għal 40 mg (pillola waħda ta' 40 mg) li tittiehed darba kuljum ma' inibitur qawwi ta' CYP3A4/P-gp.
- għal 40 mg (pillola waħda) li tittiehed darba kuljum ma' inibitur moderat ta' CYP3A4/P-gp. Jekk tiġi ttollerata sew, zidha għal 80 mg għal mill-inqas ġimgħa, imbagħad għal 120 mg għal mill-inqas ġimgħa, u għal 160 mg bħala d-doża massima ta' kuljum. Il-pazjent għandu jiġi mmonitorjat b'attenzjoni, speċjalment għal effetti GI inklużi d-dijarea u l-epatotossicità.

Wara t-twaqqif ta' inibitur qawwi jew moderat ta' CYP3A4/P-gp, kompli d-doża preċedenti ta' Nerlynx ta' 240 mg (ara sezzjonijiet 4.4, 4.5 u 5.2).

Antagonisti tar-riċettur H₂ u antaċidi

Jekk jintużaw antagonisti tar-riċettur H₂, Nerlynx għandu jittiehed mill-inqas sagħtejn qabel jew 10 sigħat wara t-tehid tal-antagonist tar-riċettur H₂. Għandu jiġi applikat dożaġġ ta' Nerlynx u l-antaċidi sseparat b'tal-inqas 3 sigħat (ara sezzjonijiet 4.4, 4.5 u 5.2).

Popolazzjonijiet speċjali

Pazjenti b'indeboliment tal-kliewi

Mhu meħtieġ l-ebda aġġustament fid-doża f'pazjenti b'indeboliment tal-kliewi ħafif sa moderat. Nerlynx ma ġiex studjat f'pazjenti b'indeboliment tal-kliewi sever inkluż pazjenti fuq dijalizi. Trattament ta' pazjenti b'indeboliment tal-kliewi sever jew fuq dijalizi mhijiex irrakkomandata (ara sezzjoni 5.2).

Pazjenti b'indeboliment tal-fwied

Mhu meħtieġ l-ebda aġġustament fid-doża f'pazjenti b'indeboliment tal-fwied Child Pugh A jew B (ħafif sa moderat) (ara sezzjoni 5.2).

Anzjani

Mhu meħtieġ l-ebda aġġustament fid-doża. M'hemm l-ebda *data* f'pazjenti ta' età ta' ≥ 85 sena.

Popolazzjoni pedjatrika

M'hemm l-ebda użu rilevanti ta' Nerlynx fil-popolazzjoni pedjatrika fl-indikazzjoni tal-kanċer tas-sider.

Metodu ta' kif għandu jingħata

Nerlynx huwa għal użu orali. Il-pilloli għandhom jinbelgħu sħaħ preferibbilment mal-ilma u m'għandhomx jinqasmu jew jinħallu. Il-pilloli għandhom jittiehdu mal-ikel, preferibbilment filgħodu (ara sezzjoni 5.2).

4.3 Kontraindikazzjonijiet

Sensittività eċċessiva għas-sustanza attiva jew għal kwalunkwe sustanza mhux attiva elenkata fis-sezzjoni 6.1.

L-għoti flimkien mal-prodotti mediċi li ġejjin li huma indutturi qawwija tal-iżoforma CYP3A4/P-gp taċ-ċitokromu P450, bħal (ara sezzjonijiet 4.5 u 5.2):

- carbamazepine, phenytoin (antiepilettiċi)
- St John's wort (*Hypericum perforatum*) (prodott erbali)
- rifampicin (antimikobatteriku)

Indeboliment tal-fwied sever (Child-Pugh C) (ara sezzjoni 5.2).

4.4 Twissijiet speċjali u prekawzjonijiet għall-użu

Dijarea

Ġiet irrappurtata dijarea waqt trattament b'Nerlynx (ara sezzjonijiet 4.2 u 4.8). Id-dijarea tista' tkun severa u assoċjata ma' deidrazzjoni.

Id-dijarea ġeneralment isseħħ kmieni matul l-ewwel jew it-tieni ġimgħa ta' trattament b'Nerlynx u tista' tkun rikorrenti.

Il-pazjenti għandhom jingħataw istruzzjonijiet biex jibdew trattament profilattiku bi prodott mediċinali kontra d-dijarea mal-ewwel doża ta' Nerlynx, u jżommu dożaġġ regolari tal-prodott mediċinali kontra d-dijarea matul l-ewwel xahar-xahrejn tat-trattament b'Nerlynx, filwaqt li jiġi titrat għal 1-2 movimenti fil-musrana kuljum.

Anzjani

Pazjenti anzjani (età ta' ≥ 65 sena) jinsabu f'riskju ogħla ta' indeboliment tal-kliewi u deidrazzjoni li tista' tkun kumplikazzjoni tad-dijarea u dawn il-pazjenti għandhom jiġu mmonitorjati b'attenzjoni.

Pazjenti b'disturb gastrointestinali kroniku sinifikanti

Pazjenti b'disturb gastrointestinali kroniku sinifikanti bid-dijarea b'hala sintomu maġġuri ma ġewx inklużi fl-istudju pivitali, u għandhom jiġu mmonitorjati b'attenzjoni.

Indeboliment tal-kliwi

Pazjenti b'indeboliment tal-kliwi jinsabu f'riskju oghla ta' kumplikazzjonijiet ta' deidrazzjoni jekk jiżviluppaw dijarea, u dawn il-pazjenti għandhom jiġu mmonitorjati b'attenzjoni (ara sezzjonijiet 4.2 u 5.2).

Funzjoni tal-fwied

Ġiet irrappurtata epatotossicità f'pazjenti ttrattib'Nerlynx. It-testijiet tal-funzjoni tal-fwied inkluż alanina aminotransferazi (ALT), aspartat aminotransferazi (AST), u bilirubina totali għandhom jiġu mmonitorjati wara ġimġha, imbagħad kull xahar għall-ewwel 3 xhur u kull 6 ġimġha wara dan waqt li jkunu għaddejnin bit-trattament jew kif indikat klinikament (ara sezzjoni 4.2).

Pazjenti li jesperjenzaw dijarea ta' $\geq$ Grad 3 li jkunu jehtieġu kura ta' fluwidu minn ġol-vini jew kwalunkwe sinjali jew sintomi ta' epatotossicità, b'hal aggravar ta' gheja, nawsja, rimettar, suffeja, uġiġh jew tenerezza addominali fin-naħa ta' fuq tal-lemin, deni, raxx, jew esinofilja, għandhom jiġu evalwati għal bidliet fit-testijiet tal-funzjoni tal-fwied. Waqt evalwazzjoni tal-epatotossicità għandu jingabar ukoll il-ħin frazzjonat tal-bilirubina u l-protrombina.

Funzjoni ventrikolari tax-xellug

Disfunzjoni ventrikolari tax-xellug ġiet assoċjata ma' inibizzjoni ta' HER2. Nerlynx ma ġiex studjat f'pazjenti b'inqas mil-limitu aktar baxx tal-frazzjoni tal-ħruġ ventrikolari tax-xellug (LVEF) normali jew bi storja kardijaka sinifikanti. F'pazjenti b'fatturi ta' riskju kardijaku magħrufa, wettaq monitoraġġ kardijaku, inkluż valutazzjoni tal-LVEF, kif indikat klinikament.

Inibituri tal-pompa tal-proton, antagonisti tar-riċettur H_2 u antaċidi

Trattamenti li jżidu l-pH gastrointestinali jistgħu jnaqqsu l-assorbiment ta' neratinib, u b'hekk inaqqsu l-esponiment sistemiku. L-ġhoti flimkien ma' inibituri tal-pompa tal-proton (PPIs) mhuwiex rakkomandat (ara sezzjonijiet 4.5 u 5.2).

F'każ ta' antagonisti tar-riċettur H_2 jew antaċidi, il-modalitajiet tal-ġhoti għandhom jiġu adattati (ara sezzjonijiet 4.2, 4.5 u 5.2).

Tqala

Neratinib jista' jikkawża ħsara lill-fetu meta jingħata lil nisa tqal (ara sezzjoni 4.6).

Disturbi fil-ġilda u fit-tessuti ta' taħt il-ġilda

Nerlynx ġie assoċjat ma' disturbi fil-ġilda u fit-tessuti ta' taħt il-ġilda. Pazjenti b'disturbi sintomatiċi fil-ġilda u fit-tessuti ta' taħt il-ġilda għandhom jiġu mmonitorjati b'attenzjoni (ara sezzjoni 4.8).

Trattament konkomitanti ma' inibituri ta' CYP3A4 u P-gp

Kura konkomitanti ma' inibituri qawwija jew moderati ta' CYP3A4 u P-gp mhijiex rakkomandata minhabba riskju għal esponiment miżjud għal neratinib. Jekk l-inibitur ma jistax jiġi evitat, għandu jiġi applikat aġġustament fid-doża ta' Nerlynx (ara sezzjonijiet 4.2, 4.5 u 5.2).

Grapefruit u rummien

Il-meraq tal-grapefruit u tar-rummien jista' jinibixxi CYP3A4 u/jew P-gp u għandu jiġi evitat waqt kura b'Nerlynx (ara sezzjonijiet 4.2 u 4.5).

Trattament konkomitanti ma' indutturi moderati ta' CYP3A4 u P-gp

Kura konkomitanti ma' indutturi moderati ta' CYP3A4 u P-gp mhijiex rakkomandata minhabba li tista' twassal f'nuqqas fl-effikaċja ta' neratinib (ara sezzjonijiet 4.5 u 5.2).

Trattament konkomitanti ma' substrati ta' P-gp

Pazjenti li jiġu ttrattati b'mod konkomitanti b'aġenti terapewtiċi b'medda terapewtika dejqa li l-assorbiment tagħhom jinvolvi trasportaturi ta' P-gp fl-apparat gastrointestinali għandhom jiġu mmonitorjati b'attenzjoni (ara sezzjonijiet 4.5 u 5.2).

4.5 Interazzjoni ma' prodotti mediċinali oħra u forom oħra ta' interazzjoni

Effetti ta' sustanzi oħra fuq neratinib

Neratinib huwa primarjament metabolizzat minn CYP3A4 u hu substrat ta' P-gp.

Indutturi ta' CYP3A4/P-gp

Studju kliniku wera li l-użu konkomitanti ta' indutturi qawwija ta' CYP3A4/P-gp naqqas b'mod sinifikanti l-esponiment għal neratinib, u għalhekk l-użu fl-istess ħin ta' neratinib ma' indutturi qawwija ta' CYP3A4/P-gp hu kontraindikata (eż. indutturi qawwija: phenytoin, carbamazepine, rifampicin jew preparazzjonijiet erbali li jkun fihom St John's Wort/*Hypericum perforatum*). L-użu fl-istess ħin ta' neratinib ma' indutturi moderati ta' CYP3A4/P-gp mhuwiex rakkomandat għaliex jista' jwassal anke f'nuqqas fl-effikaċja (eż. indutturi moderati: bosentan, efavirenz, etravirine, phenobarbital, primidone, dexamethasone) (ara sezzjonijiet 4.3 u 5.2).

Inibituri ta' CYP3A4/P-gp

Studju kliniku u tbassir ibbażat fuq mudelli wrew li l-użu konkomitanti ta' inibituri qawwija jew moderati ta' CYP3A4/P-gp żied b'mod sinifikanti l-esponiment sistemiku għal neratinib, u għalhekk l-użu konkomitanti ta' neratinib ma' inibituri qawwija u moderati ta' CYP3A4/P-gp mhuwiex rakkomandat (eż. inibituri qawwija: atazanavir, indinavir, nefazodone, nelfinavir, ritonavir, saquinavir, lopinavir, ketoconazole, itraconazole, clarithromycin, troleandomycin, voriconazole u cobicistat; inibituri moderati: ciprofloxacin, cyclosporin, diltiazem, fluconazole, erythromycin, fluvoxamine u verapamil). Jekk l-inibitur ma jistax jiġi evitat, għandu jiġi applikat agġustament fid-doża ta' Nerlynx (ara sezzjonijiet 4.2, 4.4 u 5.2).

Il-grapefruit u r-rummien jew il-meraq tal-grapefruit/rummien jista' wkoll iżid il-koncentrazzjonijiet ta' neratinib fil-plażma u għandu jiġi evitat (ara sezzjonijiet 4.2 u 4.4).

Inibituri tal-pompa tal-proton, antagonisti tar-riċettur H_2 u antaċidi

Is-solubilità *in vitro* ta' neratinib tiddependi mill-pH. Trattament konkomitanti b'sustanzi li jżidu l-pH gastriku jista' jnaqqas l-assorbiment ta' neratinib, u b'hekk inaqqas l-esponiment sistemiku. L-għoti flimkien ma' inibituri tal-pompa tal-proton (PPIs) mhuwiex irrakkomandat (eż. omeprazole jew lansoprazole) (ara sezzjonijiet 4.4 u 5.2).

Nerlynx għandu jittiehed mill-inqas sagħtejn qabel jew 10 sigħat wara t-tehid tal-antagonist tar-riċettur H_2 (ara sezzjonijiet 4.2, 4.4 u 5.2).

Issepara d-dożaġġ ta' Nerlynx mal-antaċidi b'tal-inqas 3 sigħat (ara sezzjonijiet 4.2, 4.4 u 5.2).

Loperamide kontra d-dijarea

Studju kliniku wera li ma kien hemm l-ebda differenzi klinikament sinifikanti fl-esponiment tal-individwi għal neratinib bi jew mingħajr dożaġġ fl-istess ħin b'loperamide (ara sezzjoni 5.2).

Effetti ta' neratinib fuq sustanzi oħra

Kontraċettivi ormonali

Bħalissa mhux magħruf jekk Nerlynx inaqqasx l-effikaċja ta' kontraċettivi ormonali li jaħdmu sistemikament. Għalhekk, nisa li jużaw kontraċettivi ormonali li jaħdmu sistemikament għandhom iżidu metodu ta' kontraċezzjoni barriera (ara sezzjoni 4.6).

Trasportatur tal-effluss ta' glikoproteina P

Studji *in-vitro* wrew li neratinib huwa inibitur ta' trasportaturi tal-effluss ta' glikoproteina P (P-gp). Dan gie kkonfermat minn studju kliniku li uza digoxin bħala substrat tas-sonda li wassal għal żieda fis- C_{max} u fl-AUC ta' 54% u 32%, rispettivament. Dan jista' jkun klinikament rilevanti għal pazjenti li jiġu ttrattati b'mod konkomitanti b'agenti terapewtiċi b'medda terapewtika dejqa li l-assorbiment tagħhom jinvolvi trasportaturi ta' P-gp fl-apparat gastrointestinali (eż. digoxin, colchicine, dabigatran, phenytoin, statins, cyclosporine, everolimus, sirolimus, tacrolimus). Dawn għandhom jiġu mmonitorjati b'attenzjoni (ara sezzjonijiet 4.4 u 5.2).

Trasportatur tal-effluss tal-proteina ta' rezistenza għall-kanċer tas-sider

Neratinib jista' jinibixxi l-proteina ta' rezistenza għall-kanċer tas-sider (BCRP) fil-livell tal-imsaren kif issuġġerit minn studji *in vitro*. Ma twettaqx studju kliniku b'substrati ta' BCRP. Peress li l-ġhoti ta' neratinib flimkien ma' substrati ta' BCRP jista' jwassal għal żieda fl-esponiment tagħhom, pazjenti li jiġu ttrattati b'substrati ta' BCRP (eż., rosuvastatin, sulfasalazine u irinotecan) għandhom jiġu mmonitorjati b'attenzjoni (ara sezzjoni 5.2).

4.6 Fertilità, tqala u treddigh

Nisa li jistgħu joħorġu tqal/Kontraċettivi fl-irġiel u n-nisa

Abbażi ta' sejbiet fl-annimali, neratinib jista' jikkawża ħsara lill-fetu meta jingħata lil nisa tqal. In-nisa għandhom jevitaw milli joħorġu tqal waqt li jkun qed jieħdu Nerlynx u sa xahar wara li jtemmut-trattament. Għalhekk, nisa li jistgħu joħorġu tqal għandhom jużaw miżuri kontraċettivi effettivi hafna waqt li jkun qed jieħdu Nerlynx u sa xahar wara li jwaqqfu t-trattament.

Bħalissa mhuwiex magħruf jekk neratinib jistax inaqqas l-effettività ta' kontraċettivi ormonali li jahdmu sistemikament, u għalhekk nisa li jkun qegħdin jużaw kontraċettivi ormonali li jahdmu sistemikament għandhom iżidu metodu ta' kontraċezzjoni barriera.

L-irġiel għandhom jużaw metodu ta' kontraċezzjoni barriera waqt it-trattament u għal 3 xhur wara li jwaqqfu t-trattament.

Tqala

M'hemmx *data* dwar l-użu ta' Nerlynx f'nisa tqal. Studji f'annimali wrew letalità embrijofetali u anomaliji morfoloġiċi fetali (ara sezzjoni 5.3). Ir-riskju potenzjali għall-bnedmin mhuwiex magħruf. Nerlynx m'għandux jingħata waqt it-tqala ħlief meta l-kundizzjoni klinika tal-mara teħtieġ trattament b'neratinib.

Jekk neratinib jingħata waqt it-tqala, jew jekk il-pazjenta toħroġ tqila waqt li tkun qed tieħu Nerlynx, il-pazjenta għandha tiġi infurmata dwar il-periklu potenzjali għall-fetu.

Treddigh

Mhux magħruf jekk neratinib jiġix eliminat fil-halib tas-sider tal-bniedem. Ir-riskju għat-tarbija tat-twelid li titredda' mhux eskluż. Għandha tittiehed deċiżjoni jekk il-mara twaqqafx it-treddigh jew twaqqafx Nerlynx, wara li tiġi kkunsidrata l-importanza ta' Nerlynx għall-omm u l-benefiċċju ta' treddigh għat-tarbija.

Fertilità

Ma sar l-ebda studju dwar il-fertilità fin-nisa jew fl-irġiel. Ma gie identifikat l-ebda tibdil sinifikanti fil-parametri tal-fertilità fil-firien irġiel u nisa b'dożaġġ sa 12 mg/kg/jum (ara sezzjoni 5.3)

4.7 Effetti fuq il-hila biex issuq u thaddem magni

Nerlynx għandu effett żgħir fuq il-hila biex issuq u thaddem magni. Gew irrappurtati gheja, sturdament, deidrazzjoni u sinkope bħala reazzjonijiet avversi b'neratinib. Għandu jiġi kkunsidrat l-istatus kliniku tal-pazjent meta tiġi vvalutata l-hila tal-pazjent li jwettaq kompiti li jeħtieġu ġudizzju, ħiliet motorji jew konjittivi.

4.8 Effetti mhux mixtieqa

Sommarju tal-profil tas-sigurtà

Ir-reazzjonijiet avversi l-aktar komuni ta' kwalunkwe grad kienu dijarea (93.6%), nawwsja (42.5%), gheja (27.3%), rimettar (26.8%), ugiġh addominali (22.7%), raxx (15.4%), tnaqqis fl-aptit (13.7%), ugiġh addominali fin-naħa ta' fuq (13.2%), stomatite (11.2%), u spażmi fil-muskoli (10.0%).

Ir-reazzjonijiet avversi ta' Grad 3-4 l-aktar komuni kienu dijarea (Grad 3, 36.9% u Grad 4, 0.2%) u rimettar (Grad 3, 3.4% u Grad 4, 0.1%).

Ir-reazzjonijiet avversi rrapportati bħala serji kienu jinkludu dijarea (1.9%), rimettar (1.3%), deidrazzjoni (1.1%), nawwsja (0.5%), żieda fl-alanina aminotransferazi (0.4%), żieda fl-aspartat aminotransferazi (0.4%), ugiġh addominali (0.3%), gheja (0.3%) u tnaqqis fl-aptit (0.2%).

Lista f'tabella tar-reazzjonijiet avversi

It-tabella t'hawn taht telenka r-reazzjonijiet avversi osservati b'neratinib abbażi tal-valutazzjoni tad-data miġbura minn 1 710 pazjenti.

Għall-klassifikazzjoni tal-frekwenza ntuzaw il-konvenzjoni tal-frekwenza MedDRA u s-sistema tal-klassifika tal-organi fil-bażi tad-data:

Komuni (ħafna ($\geq 1/10$))

Komuni ($\geq 1/100$ sa $< 1/10$)

Mhux komuni ($\geq 1/1\,000$ sa $< 1/100$)

Rari ($\geq 1/10\,000$ sa $< 1/1\,000$)

Rari ħafna ($< 1/10\,000$)

Mhux magħruf (ma tistax tittiehed stima mid-data disponibbli)

F'kull grupp ta' frekwenza, ir-reazzjonijiet avversi huma ppreżentati bl-aktar serju l-ewwel segwit minn dawk anqas serji.

Tabella 5: Reazzjonijiet avversi għal medicina minhabba Nerlynx fi studji dwar monoterapija għall-kanċer tas-sifer

Sistema tal-Klassifika tal-Organi	Frekwenza	Reazzjoni Avversa għall-Medicina
Infezzjonijiet u infestazzjonijiet	Komuni	Infezzjoni fl-apparat tal-awrina
Disturbi fil-metaboliżmu u n-nutrizzjoni	Komuni Ħafna	Tnaqqis fl-aptit
	Komuni	Deidrazzjoni
Disturbi fis-sistema nervuża	Komuni	Sinkope
Disturbi respiratorji, toraċiċi u medjastinali	Komuni	Epistassi
	Komuni Ħafna	Dijarea, rimettar, nawwsja, ugiġh addominali, ugiġh addominali fin-naħa ta' fuq, u stomatite ¹
Disturbi gastrointestinali	Komuni	Distensjoni addominali, ħalq xott u dispepsja
	Komuni	Żieda fl-alanina aminotransferazi, u żieda fl-aspartat aminotransferazi
Disturbi fil-fwied u fil-marrara	Mhux komuni	Żieda fil-bilirubina fid-demem
	Komuni Ħafna	Raxx ²
Disturbi fil-ġilda u fit-tessuti ta' taht il-ġilda	Komuni	Disturb tad-difer ³ , qsim fil-ġilda u ġilda xotta
	Komuni Ħafna	Spažmi fil-muskoli
Disturbi muskoluskelettriċi u tat-tessuti konnettivi	Komuni	Żieda fil-kreatinina fid-demem
	Mhux komuni	Insuffiċjenza tal-kliwi
Disturbi fil-kliwi u fis-sistema urinarka	Komuni	Żieda fil-kreatinina fid-demem
	Mhux komuni	Insuffiċjenza tal-kliwi

Sistema tal-Klassifika tal-Organi	Frekwenza	Reazzjoni Avversa għall-Medicina
Disturbi ġenerali u kondizzjonijiet ta' mnejn jingħata	Komuni Hafna	Gheja
Investigazzjonijiet	Komuni	Tnaqqis fil-piż

¹ Tinkludi stomatite, stomatite aftuża, ulċerazzjoni fil-ħalq, infafet mukożali orali, u infjammazzjoni mukożali.

² Jinkludi raxx, raxx eritematuż, raxx follikulari, raxx ġeneralizzat, raxx pruritiku, u raxx pustulari.

³ Jinkludi disturb tad-difer, paronikja, onikoklaži, u skulurament tad-difer.

Deskrizzjoni ta' reazzjonijiet avversi magħżula

Dijarea

Mill-1 600 pazjent ittrattat b' monoterapija b' Nerlynx mingħajr profilassi ta' loperamide, 94.6% esperjenzaw tal-inqas episodju 1 ta' dijarea. Dijarea ta' Grad 3 ġiet irrappurtata f' 37.5% tal-pazjenti b' Nerlynx. 0.2% tal-pazjenti kellhom dijarea kklassifikata bħala Grad 4. Id-dijarea wasslet għal dħul fl-isptar f' 1.9% tal-pazjenti ttrattati b' Nerlynx.

Id-dijarea ġeneralment seħhet fl-ewwel xahar, bi 83.6% tal-pazjenti jirrappurtaw din it-tossicità fl-ewwel ġimgħa, 46.9% fit-tieni ġimgħa, 40.2% fit-tielet ġimgħa u 43.2% fir-raba' ġimgħa (żmien medjan għall-ewwel bidu kien jumejn).

Id-durata medja ta' episodju wiehed ta' dijarea ta' kwalunkwe grad kienet jumejn. Id-durata kumulattiva medjana ta' dijarea ta' kwalunkwe grad kienet 59 jum u d-durata kumulattiva medjana ta' dijarea ta' Grad 3 kienet 5 ijiem.

Id-dijarea kienet ukoll ir-reazzjoni avversa l-aktar komuni li wasslet għal twaqqif, 14.4% tal-pazjenti ttrattati b' Nerlynx mingħajr profilassi b' loperamide waqqfu t-trattament minħabba dijarea. It-tnaqqis fid-doża seħh f' 24.7% tal-pazjenti ttrattati b' Nerlynx.

Raxx

Fil-grupp ta' monoterapija b' Nerlynx, 16.7% tal-pazjenti esperjenzaw raxx. L-inċidenza ta' Grad 1 u Grad 2 kienet 13.3% u 2.9% rispettivament; 0.4% tal-pazjenti ttrattati b' Nerlynx esperjenzaw raxx ta' Grad 3.

Disturbi tad-difer

Fil-grupp ta' monoterapija b' Nerlynx, 7.8% tal-pazjenti esperjenzaw disturbi tad-difer. L-inċidenza ta' Grad 1 u Grad 2 kienet 6.2% u 1.4% rispettivament. Kien hemm 0.2% ta' pazjenti ttrattati b' Nerlynx li esperjenzaw disturb tad-difer ta' Grad 3.

Kemm ir-raxx kif ukoll id-disturbi tad-difer wasslu għal twaqqif tat-trattament f' 0.6% tal-pazjenti ttrattati b' Nerlynx.

Epatotossicità

Reazzjonijiet avversi assoċjati mal-fwied fl-istudju pivotali ta' fażi III, ExteNET (3004), ġew irrappurtati b' mod aktar frekwenti fil-fergħa ta' Nerlynx meta mqabbel mal-fergħa ta' placebo (12.4% kontra 6.6%), minħabba primarjament żieda fl-alanina aminotransferazi (ALT) (8.5% kontra 3.2%), żieda fl-aspartat aminotransferazi (AST) (7.4 kontra 3.3%) u żieda fil-fosfatazi alkalina fid-demm (2.1% kontra 1.1%). Reazzjonijiet avversi ta' Grad 3 ġew irrappurtati f' 1.6% kontra 0.5% u reazzjonijiet avversi ta' Grad 4 ġew irrappurtati f' 0.2% kontra 0.1%, pazjenti ttrattati b' Nerlynx u dawk iittrattati bi placebo, rispettivament. Żieda fl-ALT ta' Grad 3 ġiet irrappurtata f' 1.1% kontra 0.2% u żieda fl-ALT ta' Grad 4 ġiet irrappurtata f' 0.2% kontra 0.0% ta' pazjenti ttrattati b' Nerlynx kontra dawk iittrattati bi placebo. Żieda fl-AST ta' Grad 3 ġiet irrappurtata f' 0.5% kontra 0.3% u żieda fl-AST ta' Grad 4 ġiet irrappurtata f' 0.2% kontra 0.0% ta' pazjenti kkurati b' Nerlynx kontra dawk iittrattati bi placebo. Ma kien hemm l-ebda reazzjonijiet avversi ta' Grad 3 jew 4 ta' żieda fil-bilirubina fid-demm.

Popolazzjonijiet speċjali oħra

Anzjani

Fl-istudju pivotali ta' fażi III, ExteNET (3004), l-età medja kienet 52 sena fil-fergħa Nerlynx, 1 236 pazjent kellhom <65 sena, 172 kellhom ≥65 sena, li minnhom 25 kellhom 75 sena jew aktar.

Kien hemm frekwenza ogħla ta' twaqqif tal-kura minhabba reazzjonijiet avversi fil-grupp ta' età ta' ≥65 sena milli fil-grupp ta' età ta' <65 sena; fil-fergħa ta' Nerlynx, il-perċentwali rispettivi kienu 44.8% meta mqabbel ma' 25.2%, rispettivament.

L-inċidenza ta' reazzjonijiet avversi serji fil-fergħa ta' Nerlynx kontra l-fergħa ta' placebo kienet 7.0% kontra 5.7% (<65 sena) u 9.9% kontra 8.1% (≥65 sena). Ir-reazzjonijiet avversi serji li ġew irrappurtati bl-aktar mod frekwenti fil-grupp ta' età ta' ≥65 sena kienu rimettar (2.3%), dijarea (1.7%), deidrazzjoni (1.2%), u insuffiċjenza tal-kliewi (1.2%).

Reazzjonijiet avversi li dehru milt-trattament li wasslu għal dħul fl-isptar fil-fergħat ta' Nerlynx kontra l-fergħa ta' placebo kienu 6.3% kontra 4.9% fil-grupp ta' <65 sena u 8.7% kontra 8.1% fil-grupp ta' ≥65 sena.

Effett tar-razza

Fl-istudju pivotali ta' fażi III, ExteNET (3004), il-frekwenza ta' Avvenimenti Avversi li Dehru mit-trattament (TEAEs) fis-Sistema tal-Klassifika tal-Organi (SOC) għad-Disturbi fil-Ġilda u fit-Tessuti ta' Taħt il-Ġilda f'pazjenti Asjatiċi ttrattati b'Nerlynx kienet ogħla minn dik f'pazjenti Kawkasi (56.4% kontra 34.5%) iżda komparabbli f'pazjenti fuq placebo (24.9% kontra 22.8%). *Data* ta' sigurtà miġbura tal-1 710 pazjenti ttratti b'monoterapija b'Nerlynx uriet inċidenza ogħla ta' tossiċitajiet dermatoloġiċi f'pazjenti Asjatiċi (57.1%) kontra pazjenti Kawkasi (34.6%).

Fl-analiżi tad-*data* ta' sigurtà miġbura, il-magħġoranza ta' TEAEs fis-SOC għad-Disturbi fil-Ġilda u fit-Tessuti ta' Taħt il-Ġilda fl-Asjatiċi kienu Grad 1 (43.3%) u Grad 2 (12.3%); fil-Kawkasi, l-inċidenza ta' avvenimenti ta' Grad 1 u Grad 2 kienet 25.6% u 7.8%, rispettivament. Il-frekwenza ta' avvenimenti ta' Grad 3 kienet simili bejn l-Asjatiċi u l-Kawkasi (1.6% kontra 1.0%). Ma kien hemm l-ebda differenza fil-frekwenza ta' SAEs fis-SOC Ġilda bejn is-sottogruppi ta' Asjatiċi u Kawkasi. It-TEAEs l-aktar komuni fis-SOC Ġilda li sehhew b'mod aktar frekwenti f'pazjenti Asjatiċi milli f'pazjenti Kawkasi kienu raxx (29.4% kontra 13.5%), sindrome tal-*palmar-plantar erythrodysesthesia* (9.9% kontra 1.0%), u dermatite akneiforma (6.0 kontra 1.0%).

Rappurtar ta' reazzjonijiet avversi suspettati

Huwa importanti li jiġu rappurtati reazzjonijiet avversi suspettati wara l-awtorizzazzjoni tal-prodott mediċinali. Dan jippermetti monitoraġġ kontinwu tal-bilanċ bejn il-benefiċċju u r-riskju tal-prodott mediċinali. Il-professjonisti tal-kura tas-saħħa huma mitluba jirrappurtaw kwalunkwe reazzjoni avversa suspettata permezz **tas-sistema ta' rappurtar nazzjonali** mniżżla f' [Appendiċi V](#)

4.9 Doża eċċessiva

M'hemm l-ebda antidotu speċifiku, u l-benefiċċju ta' emodjalizi fit-trattament ta' doża eċċessiva b'Nerlynx mhuwiex magħruf. F'każ ta' doża eċċessiva, l-għoti għandu jitwaqqaf u għandhom jittiehdu miżuri ta' appoġġ ġenerali.

Fl-ambjent tal-prova klinika, reazzjonijiet avversi assoċjati ma' doża eċċessiva kienu bl-aktar mod komuni dijarea, bi jew mingħajr nawsja, rimettar u deidrazzjoni.

Fi studju ta' eskalazzjoni tad-doża f'voluntiera b'saħħithom, ingħataw doži orali waħidhom ta' Nerlynx sa 800 mg. Il-frekwenza u s-severità tad-disturbi gastrointestinali (dijarea, uġiġħ addominali, nawsja u rimettar) dehru li kienu relatati mad-doża. Fl-istudju kliniċi, ma ngħatawx doži waħidhom ta' Nerlynx akbar minn 800 mg.

5. PROPRJETAJIET FARMAKOLOĠIĊI

5.1 Proprjetajiet farmakodinamiċi

Kategorija farmakoterapewtika: Aġenti antineoplastiċi, inibituri tal-proteina kinażi, Kodiċi ATC: L01EH02

Mekkaniżmu ta' azzjoni

Neratinib huwa omologu onkoġenu virali tal-lewkimja paneritroblastiku irriversibbli (ERBB), inibitur tat-tirożina kinażi (TKI) (*irreversible pain-ertyhtoblastic leukaemia viral oncogene homolog tyrosine kinase inhibitor*) li jimblokka t-transduzzjoni ta' sinjal tal-fattur ta' tkabbir mitogeniku permezz ta' twaħħil kovalenti ta' affinità għolja mas-sit ta' twaħħil ATP ta' 3 riċetturi tal-fattur ta' tkabbir epidermali (EGFRs): EGFR (ikkodifikat minn ERBB1), HER2 (ikkodifikat minn ERBB2), u HER4 (ikkodifikat minn ERBB4) jew l-eterodimeri attivi tagħhom b'HER3 (ikkodifikat minn ERBB3). Dan jirriżulta f' inibizzjoni sostnuta ta' dawn il-passaġġi li jippromwovu t-tkabbir b' amplifikazzjoni jew espressjoni żejda ma' HER2, jew kanċers tas-sider mutanti għal HER2. Neratinib jehel mar-riċettur HER2, inaqqas l-EGFR u l-awtofosforilazzjoni ta' HER2, il-passaġġi tal-ġhoti ta' sinjali downstream ta' MAPK u AKT, u potenzjalment jinibixxi il-profilerazzjoni taċ-ċellula tat-tumur *in vitro*. Neratinib inibixxa l-EGFR u/jew il-linji ċellulari tal-karċinoma li jesprimu HER2 b'IC50 ċellulari <100 nM.

Effikaċja klinika u sigurtà

Fl-istudju multiċentru, *randomised*, double-blind, ikkontrollat bi placebo, pivotali ta' fażi III, ExteNET (3004), 2 840 mara b'kanċer tas-sider pożittiv għall-HER2 fi stadju bikri (kif ikkonfermat lokalment permezz ta' *assay*) li kienu temmew trattament aġġuvanti bi trastuzumab ġew *randomised* 1:1 biex jirċievu jew Nerlynx jew placebo kuljum għal sena. L-età medjana fil-popolazzjoni b'intenzjoni ta' trattament (ITT) kienet 52 sena (59.9% kellhom ≥ 50 sena, 12.3% kellhom ≥ 65 sena); 81.0% kienu Kawkasi, 2.6% suwed jew Afrikani Amerikani, 13.6% Asjatiċi u 2.9% oħrajn. Fil-linja bażi, 57.7% kellhom marda pożittiva għar-riċettur tal-ormon (definita bħala pożittiva għall-ER u/jew pożittiva għall-PgR), 27.2% kienu negattivi għan-nodulu, 41.5% kellhom wieħed sa tliet noduli pożittivi u 29.4% kellhom erba' noduli pożittivi jew aktar. Madwar 10% tal-pazjenti kellhom tumuri fi Stadju I, madwar 40% kellhom tumuri fi Stadju II u madwar 30% kellhom tumuri fi Stadju III. Iż-żmien medjan mill-aħħar trattament aġġuvanti bi trastuzumab għar-*randomisation* kien 4.5 xhur.

Il-punt tat-tmiem primarju tal-istudju kien sopravivenza mingħajr marda invażiva (iDFS). Il-punti tat-tmiem sekondarji tal-istudju kienu jinkludu sopravivenza mingħajr marda (DFS) inkluż karċinoma fil-kanal in situ (DFS-DCIS), żmien għal rikorrenza distanti (TTDR), sopravivenza mingħajr marda distanti (DDFS), incidenza kumulattiva ta' rikorrenza tas-sistema nervuża ċentrali u sopravivenza globali (OS).

L-analiżi primarja tal-istudju wara sentejn wara *r-randomisation* wriet li Nerlynx naqqas konsiderevolment ir-riskju ta' rikorrenza ta' marda invażiva jew mewt b'33% (HR=0.67 b'95% CI (0.49, 0.91), p miż-żewġ naħat = 0.011) fil-popolazzjoni ITT.

Tabella 6: Riżultati tal-effikaċja primarja f'sentejn – popolazzjonijiet ITT u pożittivi ghar-riċettur tal-ormon li kien fadlilhom inqas minn sena biex itemmu terapija bi trastuzumab

Varjabbli	Rati stmati ta' sentejn mingħajr avveniment ¹ (%)		Proporzjon ta' periklu (95% CI) ²	Valur p ³
	Popolazzjoni ITT			
	Nerlynx (N=1420)	Plaċebo (N=1420)		
Sopravivenza mingħajr marda invażiva	94.2	91.9	0.67 (0.49, 0.91)	0.011
Sopravivenza mingħajr marda inkluż karċinoma fil-kanal <i>in situ</i>	94.2	91.3	0.62 (0.46, 0.84)	0.002
Sopravivenza mingħajr marda distanti	95.3	94.0	0.75 (0.53, 1.06)	0.110
Żmien għal rikorrenza distanti	95.5	94.2	0.74 (0.52, 1.06)	0.102
Rikorrenza ta' CNS	0.92	1.16	–	0.586
	Popolazzjoni pożittiva għar-riċettur tal-ormon li kien fadlilha inqas minn sena biex itemm trastuzumab			
	Nerlynx (N=671)	Plaċebo (N=668)	Proporzjon ta' periklu (95% CI) ⁴	Valur p ⁵
Sopravivenza mingħajr marda invażiva	95.3	90.9	0.50 (0.31, 0.78)	0.003
Sopravivenza mingħajr marda inkluż karċinoma fil-kanal <i>in situ</i>	95.3	90.1	0.45 (0.28, 0.71)	<0.001
Sopravivenza mingħajr marda distanti	96.1	93.0	0.53 (0.31, 0.88)	0.015
Żmien għal rikorrenza distanti	96.3	93.3	0.53 (0.30, 0.89)	0.018
Rikorrenza ta' CNS	0.34	1.01	–	0.189

CNS = sistema nervuża ċentrali.

¹ Rati mingħajr avveniment għall-punti tat-tmiem kollha, hlief għal rikorrenza ta' CNS li l-inċidenza kumulattiva tagħha hija rrappurtata.

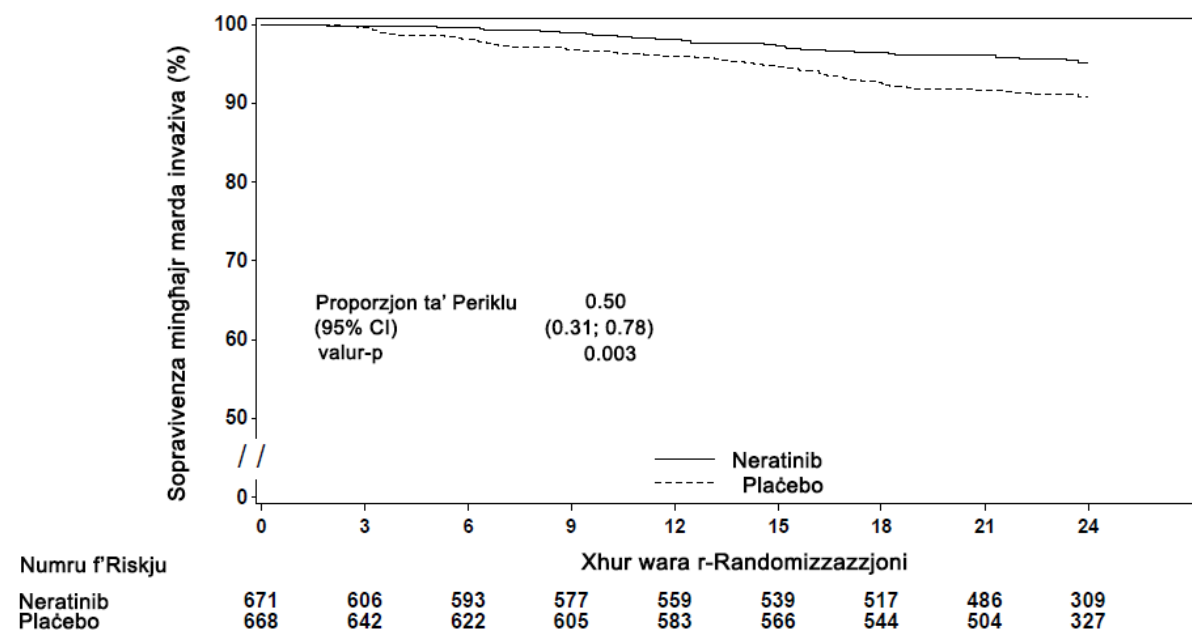
² Mudell ta' perikli proporzjonali ta' Cox stratifikat

³ Test log-rank miż-żewġ naħat stratifikat għall-punti tat-tmiem kollha, hlief għal rikorrenza ta' CNS li għaliha ntuża l-metodu ta' Gray.

⁴ Mudell ta' perikli proporzjonali ta' Cox mhux stratifikat

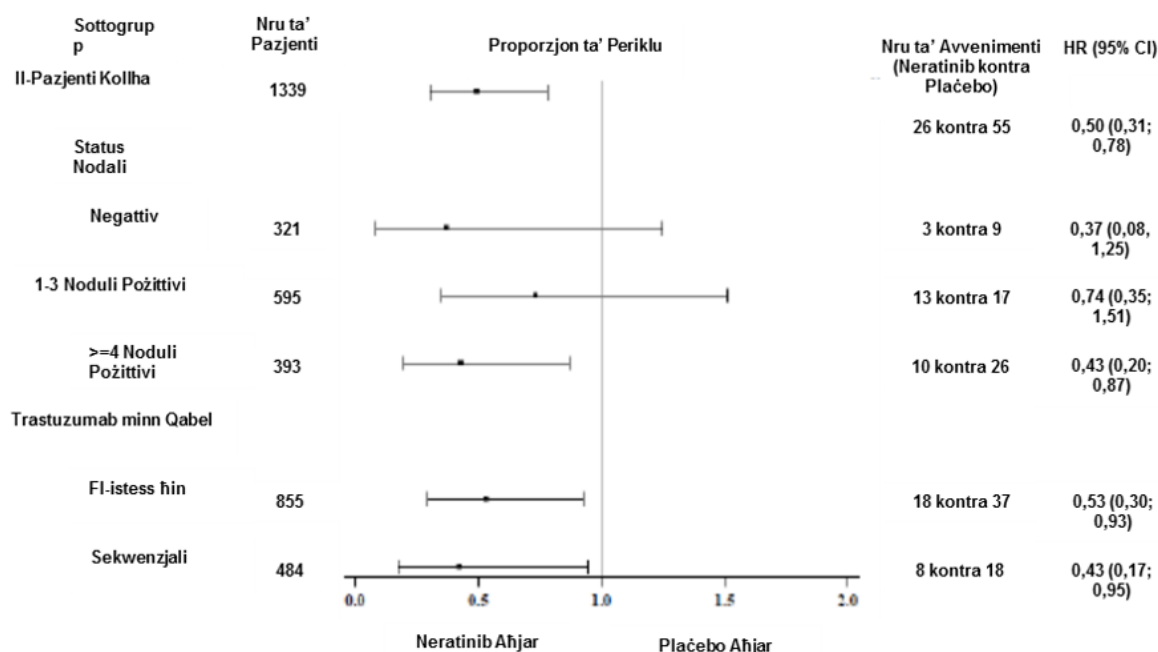
⁵ Test log-rank miż-żewġ naħat mhux stratifikat għall-punti tat-tmiem kollha, hlief għal rikorrenza ta' CNS li għaliha ntuża l-metodu ta' Gray.

Figura 1: Plott Kaplan-Meier ta' sopravivenza minghajr marda invażiva – popolazzjoni pożittiva għar-riċettur tal-ormon li kien fadlilha inqas minn sena biex itemm terapija bi trastuzumab



Għal pazjenti pożittivi għar-riċettur tal-ormon li kien fadlilhom inqas minn sena biex itemmu terapija bi trastuzumab, il-benefiċċju relattiv tat-ttrattament ta' Nerlynx fi hdan is-sottogruppi tal-pazjenti prespeċifikati huwa ppreżentat f'Figura 2.

Figura 2: Pazjenti pożittivi għar-riċettur tal-ormon li kien fadlilhom inqas minn sena biex itemmu terapija bi trastuzumab, sopravivenza minghajr marda invażiva skont is-sottogruppi tal-pazjenti



Nota: Pazjenti (n = 30) li kellhom status nodali mhux magħruf mhumiex murija minħabba li l-HR ma setax jiġi stmat.

F'pazjenti li kienu negattivi għar-riċettur tal-ormon, irrispettivament miż-żmien minn terapija bi trastuzumab, il-proporzjon ta' periklu għal iDFS sa sentejn kien 0.94, b'95% CI (0.61, 1.46). F'din il-popolazzjoni, l-effikaċja ma ntwerietx.

Madwar 75% tal-pazjenti ngħataw kunsens mill-ġdid għal segwitu estiż aktar minn 24 xahar. Osservazzjonijiet b'*data* nieqsa ġew iċċensurati fl-aħħar data ta' valutazzjoni. Filwaqt li l-benefiċċju ta' trattament ta' Nerlynx fuq il-placebo nżamm sa hames snin, id-daqs tal-effett ma jistax jiġi stmat b'mod affidabbli.

Il-hin tas-segwitu medjan tal-OS għall-popolazzjoni ITT kienet ta' 8.06 snin, 8.03 snin fil-fergħa ta' neratinib u 8.10 snin fil-fergħa ta' placebo, b'total ta' 1 542 (54.3%) pazjent li ġew segwiti għas-sopravivenza għal 8 snin jew aktar, 746 (52.5%) fil-fergħa ta' neratinib u 796 (56.1%) fil-fergħa ta' placebo. L-għadd ta' mwiet kien ta' 264 (9.3%), b'127 (8.9%) fil-pazjenti li ngħataw kura b'neratinib u 137 (9.6%) fil-pazjenti li ngħataw il-placebo.

Ma kien hemm l-ebda differenza statistikament sinifikanti fis-sopravivenza globali bejn il-fergħa ta' Nerlynx u l-fergħa ta' placebo [HR 0.96 (95% CI: 0.75, 1.22)] fil-popolazzjoni ITT f'segwitu medjan ta' 8.06 snin.

Fil-popolazzjoni pożittiva għar-riċettur tal-ormon li kien fadlilha inqas minn sena biex ittemm terapija bi trastuzumab, is-segwitu medjan kien ta' 8.0 snin fil-fergħa ta' neratinib u 8.1 snin fil-fergħa ta' placebo, b'total ta' 1 339 (47.1%) pazjent li ġew segwiti għas-sopravivenza għal 8 snin jew aktar, 671 (23.6%) fil-fergħa ta' neratinib u 668 (23.5%) fil-fergħa ta' placebo. F'din is-sottopopolazzjoni, l-għadd ta' mwiet kien ta' 55 (8.2%) fil-pazjenti li ngħataw kura b'neratinib u 68 (10.2%) fil-pazjenti li ngħataw il-placebo [HR 0.83 (95% CI, 0.58, 1.18)].

Popolazzjoni pedjatrika

L-Aġenzija Ewropea għall-Medicini ddiferiet l-obbligu li jiġu ppreżentati riżultati tal-istudji f'kull subsett tal-popolazzjoni pedjatrika fit-trattament ta' karċinoma tas-sider.

5.2 Tagħrif farmakokinetiku

Il-bilanċ tal-massa wara għoti ta' doża orali waħda ta' 200 mg ta' neratinib ġie studjat f'sitt individwi b'saħħithom.

Assorbiment

Wara għoti orali ta' 240 mg neratinib, l-assorbiment kien bil-mod u l-konċentrazzjonijiet fil-plażma massimi ta' neratinib seħħew madwar 7 sigħat wara l-għoti. Doża waħda ta' 240 mg neratinib meħuda mal-ikel żiedet is- C_{max} u l-AUC b'madwar 17% u 13%, rispettivament, meta mqabbel ma' għoti fl-istat sajjem. Doża orali waħda ta' 240 mg neratinib meħuda ma' ikla b'hafna xaham żiedet kemm is- C_{max} kif ukoll l-AUC b'madwar 100%. Fi studju tal-bilanċ tal-massa, l-irkupru totali (eskrezzjoni fl-awrina u fl-ippurgar) ta' neratinib u l-metaboliti intatti juri li l-frazzjoni assorbita għal neratinib hi mill-inqas 10% u x'aktarx aktar minn 20%. Barra minn hekk, tbassir ibbażat fuq mudelli ssuġġerixxa frazzjoni assorbita totali mill-imsaren (fa) ta' 26%.

Is-solubiltà *in vitro* ta' neratinib tiddependi mill-pH. Trattamenti li jżidu l-pH gastrointestinali jistgħu jnaqqsu l-assorbiment ta' neratinib, u b'hekk inaqqsu l-esponiment sistemiku.

Distribuzzjoni

It-twaħħil ta' neratinib mal-proteini fil-plażma tal-bniedem, inkluż twaħħil kovalenti ma' albumina fis-seru tal-bniedem (HRA), kien akbar minn 98% u indipendenti mill-konċentrazzjoni ta' neratinib ittestjata. Neratinib wehel b'mod predominanti ma' HSA u glikoproteina alpha-1 aċidu (AAG) tal-bniedem. It-twaħħil tal-metabolit ewlieni M6 (M6) mal-proteini fil-plażma tal-bniedem kien akbar minn 99% u indipendenti mill-konċentrazzjonijiet ta' M6 ittestjati.

Studji *in vitro* urew li neratinib huwa substrat għal glikoproteina P (P-gp) (ara sezzjonijiet 4.2, 4.3, 4.4 u 4.5) u BCRP. Studji *in vitro* wrew li neratinib u l-metabolit ewlieni tiegħu M6 mhumieq substrati tat-trasportaturi tat-tehid mill-fwied OATP1B1*1a u OATP1B3 fil-konċentrazzjoni klinika rilevanti.

Bijotrasformazzjoni

Neratinib jiġi metabolizzat primarjament f' mikrożomi tal-fwied minn CYP3A4 u sa livell inqas minn monoossigenaži li fiha flavin (FMO).

It-tfassil ta' profil preliminari tal-metaboliti fil-plażma tal-bniedem jindika li wara għoti orali, neratinib jgħaddi minn metabolizmu ossidattiv permezz ta' CYP3A4. Metaboliti li jiċċirkolaw jinkludu neratinib pyridine N-oxide (M3), N-desmethyl neratinib (M6), neratinib dimethylamine N-oxide (M7) u traċċi ta' hydroxyl neratinib N-oxide u neratinib bis-N-oxide (M11). Neratinib jirrappreżenta l-komponent l-aktar prominenti fil-plażma u fost il-metaboliti li jiċċirkolaw (M2, M3, M6, M7 u M11) l-ebda mhu oġġla minn 8% ta' neratinib flimkien mal-esponiment totali għall-metaboliti wara l-għoti orali ta' neratinib. Il-metaboliti ta' neratinib M3, M6, M7 u M11 urew li kellhom qawwiet simili għal neratinib f' jew enzima *in vitro* (assayista' twaħħil) jew assaysi bbażati fuq iċ-ċellula li jesprimu ERBB1, ERBB2 (HER2) u ERBB4. Abbażi tal-esponimenti fl-istat fiss, neratinib jipprovdi l-maġġoranza tal-attività farmakoloġika (73%), b' 20% ipprovduta mill-esponiment għal M6, 6% ipprovduta minn M3, u kontribuzzjoni negligibbli (<1%) mill-AUC ta' M7 u M11.

Eliminazzjoni

Wara doži waħidhom ta' neratinib, il-half-life apparenti medja tal-plażma ta' neratinib kienet 17-il siegħa fil-pazjenti.

L-eskrezzjoni ta' neratinib hija primarjament permezz tal-ippurgar

Wara l-għoti ta' doża waħda radjutikkettata ta' 240 mg neratinib soluzzjoni orali, 95.5% u 0.96% tad-doża mogħtija ġie rkuprat fl-ippurgar u fl-awrina, rispettivament.

L-eskrezzjoni kienet rapida u shiħa, bil-biċċa l-kbira tad-doża rkuprata fl-ippurgar fi żmien 48 siegħa u 96.5% tar-radjuattività totali rkuprata fl-eskrezzjoni wara 8 ijiem.

Neratinib mhux mibdul kien l-iżjed speċi abbondanti fl-eskrezzjoni u ammonta għal 62.1% tad-doża totali rkuprata fl-eskrezzjoni. L-iżjed metaboliti abbondanti fl-ippurgar kienu M6 (19.7% tad-doża mogħtija), segwit minn M2, M3 u M7, kollha inqas minn 10% tad-doża mogħtija.

Interazzjonijiet tal-prodott mediċinali

L-effett ta' induttur ta' CYP3A4/P-gp fuq neratinib

Wara l-għoti konkomitanti ta' 240 mg neratinib b' doži ripetuti ta' 600 mg rifampicin, induttur qawwi ta' CYP3A4/P-gp, l-esponimenti għal neratinib naqsu b' mod sinifikanti b' 76% u 87% għas- C_{max} u l-AUC, rispettivament, meta mqabbla mal-għoti ta' neratinib waħdu (ara sezzjonijiet 4.3 u 4.5).

L-effett ta' inibitur ta' CYP3A4/P-gp fuq neratinib

L-għoti flimkien ta' doża orali waħda ta' 240 mg ta' neratinib fil-preżenza ta' ketoconazole (400 mg darba kuljum għal 5 ijiem), inibitur qawwi ta' CYP3A4/P-gp, żied l-esponiment sistemiku għal neratinib bi 3.2 u 4.8 darbiet għas- C_{max} u l-AUC, rispettivament, meta mqabbla mal-għoti ta' neratinib waħdu.

Tbassir ibbażat fuq mudelli ssuġġerixxa li l-għoti flimkien ta' doża orali waħda ta' 240 mg ta' neratinib fil-preżenza ta' fluconazole (200 mg darba kuljum għal 8 ijiem), inibitur moderat ta' CYP3A4, żied l-esponiment sistemiku għal neratinib b' 1.3 u 1.7 darbiet għas- C_{max} u l-AUC, meta mqabbla mal-għoti ta' neratinib waħdu.

Tbassir ibbażat fuq mudelli ssuġġerixxa li l-għoti flimkien ta' doża orali waħda ta' 240 mg ta' neratinib fil-preżenza ta' verapamil (120 mg darbtejn kuljum għal 8 ijiem), inibitur moderat ta' CYP3A4/inibitur qawwi ta' P-gp, żied l-esponiment sistemiku għal neratinib bi 3.0 u 4.0 darbiet għas- C_{max} u l-AUC, meta mqabbla mal-għoti ta' neratinib waħdu (ara sezzjonijiet 4.2, 4.4 u 4.5).

L-effett ta' modifikaturi tal-pH gastriku fuq neratinib

L-ghoti flimkien ta' lansoprazole jew ranitidine (1x300 mg) ma' doża waħda ta' 240 mg ta' neratinib f'voluntiera b'saħħithom irriżulta fi tnaqqis fl-esponiment għal neratinib ta' madwar 70% jew 50%, rispettivament. L-estent tal-interazzjoni ta' ranitidine fuq l-AUC ta' neratinib tnaqqas b'madwar 25%, billi ranitidine (2x150 mg) ingħata sagħtejn wara l-ghoti ta' neratinib (ara sezzjonijiet 4.2, 4.4 u 4.5).

L-effett ta' trattament ieħor fuq neratinib

Ma giet osservata l-ebda interazzjoni apparenti bejn medicina u oħra li kienet klinikament rilevanti għal neratinib meta ngħata b'mod konkomitanti ma' capecitabine, paclitaxel, trastuzumab, vinorelbine, jew sustanzi kontra d-dijarea (loperamide) (ara sezzjoni 4.5).

L-effett ta' neratinib fuq substrati ta' CYP

Neratinib u l-metabolit M6 ma kinux inibituri diretti qawwija ta' CYP1A2, 2A6, 2B6, 2C8, 2C9, 2D6, jew 3A4 u mhi mistennija l-ebda inibizzjoni li tiddependi mill-hin.

Neratinib ma kienx induttur ta' CYP1A2, 2B6, 2C9, jew 3A4.

L-effett ta' neratinib fuq trasportaturi

Ma kien hemm l-ebda inibizzjoni klinikament rilevanti tal-attività tat-trasportatur tal-effluss ta' BSEP tal-bniedem *in vitro*, b'valur IC₅₀ irrappurtat ta' > 10 µM. Neratinib f'10 µM deher li inibixxa t-trasportatur tal-effluss ta' BCRP, li jista' jkun klinikament rilevanti fil-livell tal-imsaren (ara sezzjoni 4.5).

Fi studji *in vitro*, neratinib kien inibitur tat-trasportaturi tal-effluss ta' glikoproteina P (P-gp), li mbagħad komplet tiġi kkonfermata fi studju kliniku. Dożi orali multipli ta' neratinib 240 mg žiedu l-esponimenti għal digoxin (žieda ta' 54% u 32% fis-C_{max} u l-AUC, rispettivament) mingħajr ebda impatt fuq il-livell tiegħu tat-tneħħija mill-kliwi (ara sezzjonijiet 4.4 u 4.5).

Neratinib ma wassal għall-ebda attività ta' inibizzjoni lejn it-trasportaturi tat-teħid, OATP1B1*1a, OATP1B3, OAT1, OAT3 u OCT2, b'valuri IC₅₀ rappurtati li kienu > 10 µM. Neratinib wassal għal attività ta' inibizzjoni fit-trasportatur tat-teħid OCT1, b'IC₅₀ ta' 2.9 µM.

Popolazzjonijiet speċjali

Indeboliment tal-kliwi

Ma sarux studji farmakokinetiċi f'pazjenti b'indeboliment tal-kliwi jew li kienu għaddejnin minn dijalizi. Immudellar farmakokinetiku tal-popolazzjoni wera li t-tneħħija tal-kreatinina ma spjegatx il-varjabbiltà bejn il-pazjenti, għalhekk, mhi rrakkomandata l-ebda modifikazzjoni fid-doża għal pazjenti b'indeboliment tal-kliwi ħafif għal moderat (ara sezzjonijiet 4.2 u 4.4).

Indeboliment tal-fwied

Neratinib jiġi metabolizzat b'mod estensiv fil-fwied. F'individwi b'indeboliment tal-fwied preeżistenti sever (Child Pugh Klassi C) mingħajr kanċer, it-tneħħija ta' neratinib tnaqqset b'36% u l-esponiment għal neratinib ždied b'madwar 3 darbiet meta mqabbel ma' voluntiera b'saħħithom (ara sezzjonijiet 4.2 u 4.3).

5.3 Tagħrif ta' qabel l-użu kliniku dwar is-sigurtà

Ma dehrux effetti mhux mixtieqa waqt studji kliniċi, iżda deħru f'annimali f'livelli ta' esponiment simili għal-livelli ta' esponiment kliniku u b'rilevanza possibbli għall-użu kliniku kif spjegat:

Karċinogeneżi, mutaġeneżi

Nerlynx la kien klastoġeniku u lanqas mutaġeniku fis-sensiela standard ta' studji dwar il-ġenotossicità.

Il-metaboliti ta' neratinib M3, M6, M7 u M11 kienu negattivi fis-sensiela standard ta' studji *in vitro* dwar il-ġenotossicità.

Studju ta' 6 xhur dwar karċinogeneżi fi ġrieden transġeniċi Tg.rasH2 u d-*data* ta' sentejn dwar il-firien ma wrew l-ebda sinjali ta' potenzjal karċinogeniku.

Tossicità riproduttiva

Fil-fniek, ma kien hemm l-ebda effett fuq it-tgħammir jew il-ħila tal-annimali biex joħorġu tqal, iżda ġew osservati letalità embrijofetali u anomaliji morfoloġiċi fetali (eż. ras mġhawġa, dilazzjoni tal-ventrikuli tal-moħħ u fontanelles anterjuri ffurmati ħażin u anterjur imkabbar u/jew fontanelles posterjuri) b'dożi li jistgħu jitqiesu li huma klinikament rilevanti.

Valutazzjoni tar-riskju ambjentali (ERA)

Studji ta' valutazzjoni tar-riskju ambjentali wrew li neratinib għandu potenzjal evidenti li jkun persistenti, bijoakkumulattiv, u tossiku għall-ambjent (ara sezzjoni 6.6).

6. TAGHRIF FARMAĊEWTIKU

6.1 Lista ta' eċċipjenti

Qalba tal-pillola

Mannitol (E421)

Microcrystalline cellulose

Crospovidone

Povidone

Silica, colloidal anhydrous

Magnesium stearate

Kisja tal-pillola

Polyvinyl alcohol

Titanium dioxide (E171)

Macrogol

Talc

Iron oxide red (E172)

6.2 Inkompatibbiltajiet

Mhux applikabbli.

6.3 Żmien kemm idum tajjeb il-prodott mediċinali

3 snin.

6.4 Prekawzjonijiet speċjali ta' kif jinħażen

Żomm il-flixkun magħluq sewwa sabiex tilqa' mill-umdità.

Dan il-prodott mediċinali m'għandu bżonn l-ebda kundizzjoni ta' temperatura speċjali għall-ħażna.

6.5 In-natura tal-kontenitur u ta' dak li hemm ġo fih

Flixxun tond abjad ta' polyethylene ta' densità għolja (HDPE) ta' 60 mL b'għeluq tal-polypropylene reżistenti għat-tfal u b'siġill ta' ġewwa ta' induzzjoni tal-fojl.

F'kull flixkun, mal-pilloli, hemm kaxxetta tad-dessikant ta' HDPE b'1 g silica gel.

Kull flixkun fih 180 pillola.

6.6 Prekawzjonijiet speċjali għar-rimi

Dan il-prodott mediċinali jista' jkun ta' riskju għall-ambjent (ara sezzjoni 5.3).
Kull fdal tal-prodott mediċinali li ma jkunx intuża jew skart li jibqa' wara l-użu tal-prodott għandu jintrema kif jitolbu l-liġijiet lokali.

7. DETENTUR TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

PIERRE FABRE MEDICAMENT
Les Cauquillous
81500 Lavaur
Franza

8. NUMRU(I) TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

EU/1/18/1311/001

9. DATA TAL-EWWEL AWTORIZZAZZJONI/TIĠDID TAL-AWTORIZZAZZJONI

Data tal-ewwel awtorizzazzjoni: 31 ta' Awwissu 2018
Data tal-aħħar tiġdid: 26 ta' Mejju 2023

10. DATA TA' REVIŻJONI TAT-TEST

Informazzjoni dettaljata dwar dan il-prodott mediċinali tinsab fuq is-sit elettroniku tal-Aġenzija Ewropea għall-Mediċini <https://www.ema.europa.eu>.

ANNESS II

- A. MANIFATTUR RESPONSABBLI GHALL-HRUĠ TAL-LOTT**
- B. KONDIZZJONIJIET JEW RESTRIZZJONIJIET RIGWARD IL-PROVVISTA U L-UŻU**
- C. KONDIZZJONIJIET U REKWIŻITI OHRA TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ**
- D. KONDIZZJONIJIET JEW RESTRIZZJONIJIET FIR-RIGWARD TAL-UŻU SIGUR U EFFETTIV TAL-PRODOTT MEDICINALI**

A. MANIFATTUR RESPONSABBLI GHALL-HRUĠ TAL-LOTT

Isem u indirizz tal-manifattur responsabbli għall-hruġ tal-lott

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

B. KONDIZZJONIJIET JEW RESTRIZZJONIJIET RIGWARD IL-PROVVISTA U L-UŻU

Prodott mediċinali li jingħata bir-riċetta ristretta tat-tabib (ara Anness I: Sommarju tal-Karatteristiċi tal-Prodott, sezzjoni 4.2).

C. KONDIZZJONIJIET U REKWIŻITI OHRA TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

• Rapporti perjodiċi aġġornati dwar is-sigurtà

Ir-rekwiżiti biex jiġu pprezentati rapporti perjodiċi aġġornati dwar is-sigurtà għal dan il-prodott mediċinali huma mnizzla fil-lista tad-dati ta' referenza tal-Unjoni (lista EURD) prevista skont l-Artikolu 107c(7) tad-Direttiva 2001/83/KE u kwalunkwe aġġornament sussegwenti ppubblikat fuq il-portal elettroniku Ewropew tal-mediċini.

D. KONDIZZJONIJIET JEW RESTRIZZJONIJIET FIR-RIGWARD TAL-UŻU SIGUR U EFFETTIV TAL-PRODOTT MEDIĊINALI

• Pjan tal-Ġestjoni tar-Riskju (RMP)

L-MAH għandu jwettaq l-attivitajiet u l-interventi meħtieġa ta' farmakovigilanza dettaljati fl-RMP maqbul ipprezentat fil-Modulu 1.8.2 tal-Awtorizzazzjoni għat-Tqeghid fis-Suq u kwalunkwe aġġornament sussegwenti maqbul tal-RMP.

RMP aġġornat għandu jiġi pprezentat:

- Meta l-Aġenzija Ewropea għall-Mediċini titlob din l-informazzjoni;
- Kull meta s-sistema tal-ġestjoni tar-riskju tiġi modifikata speċjalment minhabba li tasal informazzjoni ġdida li tista' twassal għal bidla sinifikanti fil-profil bejn il-benefiċċju u r-riskju jew minhabba li jintlaħaq għan importanti (farmakovigilanza jew minimizzazzjoni tar-riskji).
- Miżuri addizzjonali għall-minimizzazzjoni tar-riskji

Qabel it-tnedija ta' Nerlynx f'kull Stat Membru, id-Detentur tal-Awtorizzazzjoni għat-Tqeghid fis-Suq (MAH) għandu jaqbel dwar il-kontenut u l-format tal-programm edukattiv, inkluż il-mezzi ta' komunikazzjoni, il-modalitajiet ta' distribuzzjoni, u kull aspett ieħor tal-programm, mal-Awtorità Nazzjonali Kompetenti.

L-MAH għandu jiżgura li f'kull Stat Membru fejn Nerlynx jitqiegħed fis-suq, il-professjonisti tal-kura tas-saħħa kollha li mistennija jippreskrivu/jagħtu Nerlynx, kif ukoll il-pazjenti/persuni li jieħdu hsiebhom kollha li mistennija jużaw Nerlynx, ikollhom aċċess għal/jingħatalhom il-pakkett edukattiv li ġej:

- Materjal edukattiv għat-tabib
- Pakkett ta' informazzjoni għall-pazjent

Il-materjal edukattiv għat-tabib għandu jkun fih:

- o Is-Sommarju tal-Karatteristiċi tal-Prodott
- o Gwida għall-professjonisti tal-kura tas-saħħa
- o Materjal edukattiv għall-pazjent
 - **Il-Gwida għall-professjonisti tal-kura tas-saħħa** għandu jkun fiha l-elementi ewlenin li ġejjin:
 - o Isem il-prodott, is-sustanza attiva u l-indikazzjoni approvata tal-prodott
 - o Informazzjoni rilevanti dwar tħassib tas-sigurtà “Tossiċità gastrointestinali (dijarea)” (eż. gravità, severità, frekwenza, żmien għall-bidu, durata, reversibbiltà tal-AE kif applikabbli)
 - o Dettalji tal-popolazzjoni f'riskju ogħla għat-tħassib tas-sigurtà
 - o Messaġġ ewlieni biex jagħti lill-pazjenti konsulenza dwar kif jipprevjenu u jimminimizzaw Tossiċità gastrointestinali permezz ta' monitoraġġ u ġestjoni xierqa:
 - o kura profilattika bi prodott mediċinali kontra d-dijarea
 - o bidla fid-dieta
 - o modifikazzjoni fid-doża (b'linja gwida sabiex jiġu aġġustati d-doži)/ twaqqif tal-kura
 - o L-importanza li jingħata l-materjal edukattiv lill-pazjenti/persuni li jieħdu hsiebhom fl-aħħar tal-konsulenza
 - o Rimarki dwar l-importanza tar-rappurtar ta' ADRs

Il-pakkett ta' informazzjoni għall-pazjent għandu jkun fih:

- o Fuljett ta' tagħrif għall-pazjent
- o Gwida ta' kura għall-pazjent/persuna li tiegħu hsiebu
- o “Il-Ġurnal tal-Kura Tiegħi”

Il-Gwida ta' kura għall-pazjent/persuna li tiehu hsiebu għandu jkun fiha l-messaġġi ewlenin li ġejjin (f'lingwaġġ sempliċi)

- Isem il-prodott, is-sustanza attiva u l-indikazzjoni approvata tal-prodott
- Informazzjoni rilevanti dwar it-Tossiċità gastrointestinali (dijarea)" (eż. sinjali u sintomi li għandhom jingħataw dettalji dwarhom (gravità, severità, frekwenza, żmien għall-bidu, durata, riskji u konsegwenzi))
- Messaġġi ewlenin dwar kif jipprevjeni u jimminimizza t-tossiċità GI permezz ta' monitoraġġ xieraq (b'referenza għall-għurnal tal-kura) u ġestjoni:
 - o kura profilattika bi prodott mediċinali kontra d-dijarea
 - o bidla fid-dieta
 - o meta għandu jwissi lill-HCP u l-importanza ta' dan għal aġġustament ulterjuri tal-kura
- Rimarka dwar l-importanza tal-qari tal-PIL
- Rimarki dwar l-importanza tar-rappurtar ta' ADRs

ANNESS III

TIKKETTAR U FULJETT TA' TAGHRIF

A. TIKKETTAR

TAGHRIF LI GHANDU JIDHER FUQ IL-PAKKETT TA' BARRA U L-PAKKETT LI JMISS MAL-PRODOTT

KARTUNA U FLIXKUN

1. ISEM IL-PRODOTT MEDIĊINALI

Nerlynx 40 mg pilloli miksijin b'rita
neratinib

2. DIKJARAZZJONI TAS-SUSTANZA(I) ATTIVA(I)

Kull pillola miksija b'rita fiha neratinib maleate, ekwivalenti għal 40 mg neratinib.

3. LISTA TA' EĊĊIPJENTI

4. GHAMLA FARMAĊEWTIKA U KONTENUT

180 pillola

5. MOD TA' KIF U MNEJN JINGHATA

Aqra l-fuljett ta' tagħrif qabel l-użu.
Użu orali.

6. TWISSIJA SPEĊJALI LI L-PRODOTT MEDIĊINALI GHANDU JINŻAMM FEJN MA JIDHIRX U MA JINTLAHAQX MIT-TFAL

Żomm fejn ma jidhirx u ma jintlaħaqx mit-tfal.

7. TWISSIJA(IET) SPEĊJALI OHRA, JEKK MEHTIEĠA

Tiblox id-dessikant.

8. DATA TA' SKADENZA

EXP

9. KONDIZZJONIJIET SPEĊJALI TA' KIF JINHAŻEN

Żomm il-flixkun magħluq sewwa sabiex tilqa' mill-umdità.

10. PREKAWZJONIJIET SPEĊJALI GHAR-RIMI TA' PRODOTTI MEDIĊINALI MHUX UŻATI JEW SKART MINN DAWN IL-PRODOTTI MEDIĊINALI, JEKK HEMM BŻONN

Kull fdal tal-prodott mediċinali li ma jkunx intuża jew skart li jibqa' wara l-użu tal-prodott għandu jintrema kif jitolbu l-ligijiet lokali.

11. ISEM U INDIRIZZ TAD-DETENTUR TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

PIERRE FABRE MEDICAMENT
Les Cauquillous
81500 Laval
Franza

12. NUMRU TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

EU/1/18/1311/001

13. NUMRU TAL-LOTT

Lot

14. KLASSIFIKAZZJONI ĠENERALI TA' KIF JINGHATA

15. ISTRUZZJONIJIET DWAR L-UŻU

16. INFORMAZZJONI BIL-BRAILLE

Kartuna:
nerlynx 40 mg

17. IDENTIFIKATUR UNIKU – BARCODE 2D

Kartuna:
barcode 2D li jkollu l-identifikatur uniku inkluz.

18. IDENTIFIKATUR UNIKU - DATA LI TINQARA MILL-BNIEDEM

Kartuna:
PC
SN
NN

B. FULJETT TA' TAGHRIF

Fuljett ta' taghrif: Informazzjoni għall-pazjent

Nerlynx 40 mg pilloli miksijin b'rita neratinib

Aqra sew dan il-fuljett kollu qabel tibda tiehu din il-medicina peress li fih informazzjoni importanti għalik.

- Żomm dan il-fuljett. Jista' jkollok bżonn terga' taqrah.
- Jekk ikollok aktar mistoqsijiet, staqsi lit-tabib jew lill-ispizjar tiegħek.
- Din il-medicina għet mogħtija lilek biss. M'għandekx tgħaddiha lil persuni oħra. Tista' tagħmlilhom il-ħsara anke jekk għandhom l-istess sinjali ta' mard bħal tiegħek.
- Jekk ikollok xi effett sekondarju kellem lit-tabib jew lill-ispizjar tiegħek. Dan jinkludi xi effetti sekondarju possibbli li mhuwiex elenkat f'dan il-fuljett. Ara sezzjoni 4.

F'dan il-fuljett

1. X'inhum Nerlynx u għal xiex jintuża
2. X'għandek tkun taf qabel ma tiehu Nerlynx
3. Kif għandek tiehu Nerlynx
4. Effetti sekondarji possibbli
5. Kif taħžen Nerlynx
6. Kontenut tal-pakkett u informazzjoni oħra

1. X'inhum Nerlynx u għal xiex jintuża

X'inhum Nerlynx

Nerlynx fih is-sustanza attiva "neratinib". Din tappartjeni għal grupp ta' medicini msejja "inibituri tat-tirożina kinażi" li jintużaw biex jimblukaw iċ-ċelluli tal-kanċer u jittrattaw il-kanċer tas-sider.

Għalxiex jintuża Nerlynx

Nerlynx jintuża għal pazjenti li jkollhom kanċer tas-sider fi stadju bikri li:

- ikun pożittiv għal riċettur tal-ormon (pożittiv għall-HR [*hormone receptor*]) u riċettur ta' fattur ta' tkabbir epidermal 2 tal-bniedem (HER2) b'espressjoni żejda/amplifikata (pożittiv għall-HER2), u
- ġew ikkurati qabel b'terapija bbażata fuq trastuzumab li ntemmet anqas minn sena ilu.

Ir-"riċettur HER2" huwa proteina li tinsab fuq il-wiċċ ta' iċ-ċelluli fil-ġisem. Dan jgħin biex jikkontrolla kemm tikber b'saħħitha iċ-ċelluli tas-sider. F'kanċer tas-sider b'espressjoni żejda/amplifikata għall-HER2, iċ-ċelluli tal-kanċer ikollhom ammont oghla ta' riċetturi HER2 fuq il-wiċċ tagħhom. Dan jirriżulta biex iċ-ċelluli tal-kanċer jinqasmu u jikbru aktar malajr.

Ir-"riċetturi tal-ormon" huma wkoll proteini espressi għewwa iċ-ċelluli ta' ċertu tessuti speċifiċi. L-estrogens u l-progesterone jehlu ma' dawn il-proteini u jirregolaw l-attività ta' iċ-ċelluli. F'kanċer tas-sider pożittiv għall-HR, iċ-ċelluli tat-tumur jistgħu jinqasmu u jikbru aktar bl-estrogens u/jew il-progesterone.

Qabel jintuża Nerlynx, il-kanċer tiegħek irid ikun gie ttestjat biex jintwera li huwa pożittiv għall-HR u b'espressjoni żejda/amplifikata għall-HER2. Inti trid tkun ukoll ġejt ittrattat qabel b'terapija bbażata fuq trastuzumab.

Kif jahdem Nerlynx

Nerlynx jahdem billi jimblokka r-riċetturi HER2 fuq iċ-ċelluli tal-kanċer. Dan jgħin biex iwaqqaf iċ-ċelluli milli jinqasmu u jikbru.

2. X'ghandek tkun taf qabel ma tiehu Nerlynx

Tihux Nerlynx

- jekk inti allergiku għal neratinib jew għal xi sustanza oħra ta' din il-medicina (imnizzla fis-sezzjoni 6),
- jekk għandek problema severa tal-fwied (li tikkorrisponi għal Klassi C fuq il-punteġġ Child-Pugh),
- jekk qed tiehu medicina li tinduċi bil-qawwa enzimi tal-fwied (CYP3A4) u/jew trasportatur tal-medicini (P-gp) bħal:
 - rifampicin (medicina għat-tuberkulozi (TB)),
 - carbamazepine jew phenytoin (medicini għall-aċċessjonijiet),
 - St. John's wort (prodott li ġej mill-ħxejjex għad-depressjoni).

Twissijiet u prekawzjonijiet

Kellem lit-tabib jew lill-ispizjar tiegħek qabel tiehu Nerlynx.

Jehtieg li tiehu medicina kontra d-dijarea meta tibda Nerlynx

Nerlynx jista' jikkawża dijarea fil-bidu waqt il-kura. Din tista' ssehh iktar minn darba. Inti għandek tiehu medicina kontra d-dijarea li jirrakkomandalek it-tabib tiegħek sabiex id-dijarea tiegħek ma ssirx severa, u biex tipprevjenik milli tispiċċa deidratat waqt il-kura b'Nerlynx. Għall-ġestjoni tad-dijarea jistgħu jkunu mehtieġa bidliet fid-dieta (inkluż teħid ta' fluwidu adattat) u modifiki xierqa tad-doża ta' Nerlynx.

Testijiet u verifiki għal problemi fil-fwied

Nerlynx jista' jikkawża bidliet fil-funzjoni tal-fwied – dan jidher fit-testijiet tad-demem. It-tabib tiegħek ser jagħmel testijiet tad-demem qabel u waqt il-kura tiegħek b'Nerlynx. It-tabib tiegħek ser iwaqqaf il-kura tiegħek b'Nerlynx jekk it-testijiet tal-fwied tiegħek juru problemi severi.

Għandek tkun immonitorjat mill-qrib mit-tabib tiegħek jekk tbat minn:

- Funzjoni mnaqqsa tal-kliewi
- Disturb gastrointestinali kroniku
- Disturbi fil-qalb jew jekk għandek storja medika ta' mard tal-qalb,
- Disturbi fil-ġilda u fit-tessuti ta' taħt il-ġilda.

Anzjani:

Jekk għandek 65 sena jew iktar għandek tiġi mmonitorjat mill-qrib mit-tabib tiegħek.

Tfal u adolexxenti

Tużax fi tfal u adolexxenti taħt l-età ta' 18-il sena. Is-sigurtà ta' Nerlynx u kemm huwa effettiv ma ġietx studjata f'dan il-grupp ta' età.

Medicini oħra u Nerlynx

Għid lit-tabib jew lill-ispizjar tiegħek jekk qed tiehu, ħadt dan l-aħħar jew tista' tiehu xi medicini oħra. L-effikaċja u/jew is-sigurtà ta' Nerlynx u/jew ta' medicina oħra jistgħu jiġu modifikati meta jittieħdu flimkien. Dan minhabba li Nerlynx jista' jaffettwa l-mod kif jaħdmu xi medicini oħra. Barra minn hekk, xi medicini oħra jistgħu jaffettwaw il-mod kif jaħdem Nerlynx.

F'xi każijiet it-tabib tiegħek jista' jagħmel modifiki tad-doża jew monitoraġġ mill-qrib.

B'mod partikolari, għid lit-tabib jew lill-ispizjar tiegħek, jekk qed tiehu xi waħda mill-medicini li ġejjin:

- rifampicin – medicina għat-tuberkulozi
- carbamazepine, phenobarbital, phenytoin jew primidone – medicini għall-aċċessjonijiet
- St. John's wort – prodott li ġej mill-ħxejjex għad-depressjoni
- ketoconazole, voriconazole, itraconazole jew fluconazole - medicini għal infezzjonijiet fungali
- erythromycin, clarithromycin, troleandomycin jew ciprofloxacin – medicini għal infezzjonijiet batterjali

- inibituri tal-protease (bħal ritonavir, lopinavir, saquinavir, nelfinavir, atazanavir, indinavir, efavirenz, etravirine) jew mediċina li tintuża flimkien ma' terapija antiretrovirali fl-HIV (cobicistat) – mediċini antivirali
- nefazodone – mediċina li tintuża għat-trattament tad-depressjoni
- diltiazem jew verapamil - mediċini għall-pressjoni għolja tad-demm u wġiġh fis-sider
- bosentan – mediċina għall-pressjoni għolja tad-demm f'arterji pulmonari.
- dabigatran jew digoxin - mediċina għal problemi tal-qalb
- mediċina statin (bħal rosuvastatin) – mediċina għat-trattament ta' kolesterolemija għolja
- dexamethasone – mediċina għal kontra l-infjammazzjoni (kortikosteroidi)
- colchicine – mediċina għal kontra l-infjammazzjoni li tintuża fil-gotta
- irinotecan – mediċina li tintuża fit-trattament ta' kanċers fil-kolon u fir-rektum
- sulfasalazine – mediċina għal kontra l-infjammazzjoni fl-imsaren
- ciclosporin, everolimus, sirolimus u tacrolimus – mediċina immunosuppressanti
- fluvoxamine – mediċina li tintuża għat-trattament ta' stati depressivi u disturbi ossessivi kompulsivi
- mediċini għal probemi tal-istonku:
 - inibituri tal-pompa tal-proton jew PPIs mhumieq irrakkomandati (bħal lansoprazole, omeprazole)
 - “antagonisti tar-riċettur H2” (bħal ranitidine). Nerlynx għandu jittiehed mill-inqas saġhtejn qabel jew 10 sigħat wara li jittiehed l-antagonist tar-riċettur H2.
 - mediċini antaċidi. Id-doża ta' dawn il-mediċini u Nerlynx għandha tiġi sseparata b'tal-inqas 3 sigħat.

Jekk xi waħda minn dawn t'hawn fuq tapplika għalik (jew jekk ikollok xi dubju), kellem lit-tabib jew lill-ispizjar tiegħek qabel tiehu Nerlynx.

Nerlynx ma' ikel u xorb

Tihux grapefruit jew rummien waqt li tkun qed tiehu Nerlynx – dan jinkludi tieklu, tixrob il-meraq jew tiehu suppliment li jista' jkun fih lilu. Dan minħabba li dan il-frott jista' jinteraġixxi ma' Nerlynx u jaffettwa l-mod kif taħdem il-mediċina.

Tqala

Jekk inti tqila, it-tabib ser jivvaluta l-benefiċċju potenzjali għalik u r-riskju għall-fetu qabel jagħtik din il-mediċina, Jekk tohroġ tqila waqt li tkun qed tiehu din il-mediċina, it-tabib ser jivvaluta l-benefiċċju potenzjali għalik u r-riskju għall-fetu, li tkompli t-trattament b'din il-mediċina.

Kontraċezzjoni

Nisa li jistgħu joħorġu tqal għandhom jużaw metodu effettiv ta' kontraċezzjoni, inkluż metodu ta' kontraċezzjoni barriera:

- waqt li jkunu qed jieħdu Nerlynx u
- għal xahar wara li jkun spicċa it-trattament.

L-irġiel għandhom jużaw metodu effettiv ta' kontraċezzjoni barriera bħal kondom:

- waqt li jkunu qed jieħdu Nerlynx u
- għal tliet xhur wara li tkun spicċat il-kura.

Treddigh

Kellem lit-tabib tiegħek qabel tiehu Nerlynx jekk qed tredda' jew tippjana li tredda' minħabba li mhuwix magħruf jekk ammonti żgħar ta' din il-mediċina jistgħux jgħaddu fil-halib tas-sider tiegħek. It-tabib tiegħek ser jiddiskuti miegħek il-benefiċċji u r-riskji tat-tehid ta' Nerlynx waqt dan iż-żmien.

Sewqan u thaddim ta' magni

Nerlynx għandu effett żgħir fuq il-hila biex issuq u thaddem magni. L-effetti sekondarji ta' Nerlynx (pereżempju, deidrazzjoni u sturdament li jirriżultaw minn dijarea, għeja u hażin) jistgħu jaffettwaw kif isiru kompiti li jehtieġu ġudizzju, hliet motoriċi jew konjittivi.

3. Kif ghandek tiehu Nerlynx

Dejjem ghandek tiehu din il-medicina skont il-parir eżatt tat-tabib tieghek. Iċċekkja mat-tabib jew mal-ispiżjar tieghek jekk ikollok xi dubju.

Kemm ghandek tiehu Nerlynx

Id-doża rakkomandata ta' Nerlynx hija 6 pilloli darba kuljum (total ta' 240 mg).

- Hu l-pilloli mal-ikel. Taqsamhomx jew thallihomx jinħallu fl-ilma.
- Hu l-pilloli kollha mal-ilma, madwar l-istess hin kuljum, preferibbilment filgħodu.

Il-kors ta' kura huwa sena.

Jekk ikollok effetti sekondarji, it-tabib tieghek jista' jaġġusta d-doża jew iwaqqaf it-trattament b'mod temporanju jew permanenti.

Jehtieg li tiehu medicina kontra d-dijarea meta tibda Nerlynx

Nerlynx jista' jikkawża dijarea fil-bidu waqt il-kura sakemm ma tittihidx medicina kontra d-dijarea biex tipprevjeni jew tnaqqas id-dijarea. Id-dijarea generalment isseħħ fil-bidu tal-kura b'Nerlynx u tista' tkun severa u rikorrenti, u tikkawża li tiġi deidratat. It-tabib tieghek se jgħidlek kif ghandek tadatta d-dieta u t-tehid ta' fluwidi tieghek.

- Ibda hu l-medicina kontra d-dijarea ordnata mit-tabib tieghek mal-ewwel doża ta' Nerlynx.
- It-tabib tieghek ser jgħidlek kif ghandek tiegħu l-medicina kontra d-dijarea.
- Ibqa' hu l-medicina kontra d-dijarea matul l-ewwel xahar sa xahrejn ta' kura b'Nerlynx. It-tabib tieghek ser jgħidlek jekk tehtiegħ li tibqa' tiehu medicina kontra d-dijarea wara l-ewwel xahrejn biex tikkontrolla d-dijarea tieghek.
- It-tabib tieghek ser jgħidlek ukoll jekk tehtiegħ tibdel id-doża ta' Nerlynx minħabba d-dijarea.

Jekk tiehu Nerlynx aktar milli suppost, ikkuntattja tabib jew sptar minnufih. Hu l-pakkett tal-medicina mieghek.

Xi effetti sekondarji assoċjati mat-tehid ta' Nerlynx aktar milli suppost huma: dijarea, nawsja, rimettar u deidrazzjoni.

Jekk tinsa tiehu Nerlynx

- Jekk tinsa doża, stenna sal-jum li jmiss qabel tiehu d-doża li jmiss.
- M'għandekx tiehu doża doppja biex tpatti għal kull doża li tkun insejt tiehu.

Jekk tieqaf tiehu Nerlynx

- Tiqafx tiehu Nerlynx mingħajr ma titkellem mat-tabib tieghek.

Jekk ghandek aktar mistoqsijiet dwar l-użu ta' din il-medicina, staqsi lit-tabib jew lill-ispiżjar tieghek.

4. Effetti sekondarji possibbli

Bhal kull medicina oħra, din il-medicina tista' tikkawża effetti sekondarji, għalkemm ma jidhrux f'kulhadd. L-effetti sekondarji li ġejjin jistgħu jseħħu b'din il-medicina:

Dijarea

Nerlynx jista' jikkawża dijarea (zieda fin-numru ta' ppurgar kuljum u/jew bidla fil-konsistenza tal-ippurgar) fil-bidu waqt il-kura sakemm ma jittihdux medicini kontra d-dijarea biex jipprevjenu jew inaqqsu d-dijarea. Id-dijarea tista' tkun severa, u inti tista' ssir deidratat. Ara sezzjoni 3 għal aktar informazzjoni dwar it-trattament kontra d-dijarea li jehtieg tiehu fl-istess hin ma' Nerlynx.

Kellem lit-tabib tieghek jekk:

- ghandek dijarea li ma tmurx - dan jista' jagħtik parir kif tikkontrolla d-dijarea tieghek.
- thossok sturdut jew dgħajjed mid-dijarea. Jekk it-tabib tieghek ma jkunx disponibbli mur l-isptar immedjatament.

Problemi fil-fwied

Nerlynx jista' jikkawża bidliet fil-funzjoni tal-fwied – dan jidher fit-testijiet tad-demmm. Inti jista' jkollok jew ma jkollokx sinjali jew sintomi ta' problemi fil-fwied (eż., ġilda safra u/jew għajnejn sofor, awrina skura, jew ippurgar ta' kulur ċar). It-tabib tiegħek ser jagħmel testijiet tad-demmm qabel u waqt il-kura tiegħek b'Nerlynx. It-tabib tiegħek ser iwaqqaf il-kura tiegħek b'Nerlynx jekk it-testijiet tal-fwied tiegħek juru problemi severi.

Effetti sekondarji oħra

Kellem lit-tabib jew lill-ispizjar tiegħek jekk tinnota xi wiehed mill-effetti sekondarji li ġejjin:

Komuni hafna (jistgħu jaffettwaw aktar minn persuna 1 minn kull 10):

- dijarea
- uġiġħ fl-istonku, thossok ma tiflaħx (nawsja), tkun ma tiflaħx (rimettar), tnaqqis fl-aptit
- infjammazzjoni tal-mukoża tal-ħalq, inkluż infafet jew ulċeri fil-ħalq
- raxx
- spażmi fil-muskoli jew bughawwiġ
- thossok għajjen hafna

Komuni (jistgħu jaffettwaw sa persuna 1 minn kull 10):

- sensazzjoni ta' hruq meta tgħaddi l-awrina, hteġa frekwenti u urġenti biex tgħaddi l-awrina (jistgħu jkunu sinjali ta' infezzjoni fl-apparat tal-awrina)
- deidrazzjoni
- ħass ħażin
- tinfaraġ
- taqlib ħafif fl-istonku (nefha, indiġestjoni)
- ħalq xott
- bidliet fir-rizultati tat-testijiet tad-demmm tal-fwied (żieda fl-enzimi magħrufa bħala alanina aminotransferazi u aspartat aminotransferazi)
- problemi fid-dwiefer inkluż jinqasmu d-dwiefer jew jinbidel il-kulur
- ġilda xotta inkluż tinqasam il-ġilda
- bidliet fit-test tal-funzjoni tal-kliewi
- telf fil-piż

Mhux komuni (jistgħu jaffettwaw sa persuna 1 minn kull 100):

- insuffiċjenza tal-kliewi
- bidliet fir-rizultati tat-testijiet tad-demmm tal-fwied (jiġifieri, żieda fil-bilirubina fid-demmm)

Kellem lit-tabib jew lill-ispizjar tiegħek jekk tinnota li għandek wiehed mill-effetti sekondarji t'hawn fuq.

Rappurtar tal-effetti sekondarji

Jekk ikollok xi effett sekondarju kellem lit-tabib jew lill-ispizjar tiegħek. Dan jinkludi xi effett sekondarju possibbli li mhuwiex elenkat f'dan il-fuljett. Tista' wkoll tirrapporta effetti sekondarji direttament permezz tas-sistema ta' rappurtar nazzjonali mniżżla f'[Appendiċi V](#). Billi tirrapporta l-effetti sekondarji tista' tgħin biex tiġi pprovduta aktar informazzjoni dwar is-sigurtà ta' din il-medicina.

5. Kif taħzen Nerlynx

Żomm din il-medicina fejn ma tidhirx u ma tintlaħaqx mit-tfal.

Tużax din il-medicina wara d-data ta' meta tiskadi li tidher fuq il-flixkun u fuq il-kartuna wara EXP. Id-data ta' meta tiskadi tirreferi għall-aħħar ġurnata ta' dak ix-xahar.

Dan il-prodott medicinali m'għandu bżonn l-ebda kundizzjoni ta' temperatura speċjali ta' kif jinħażen.

Żomm il-flixkun magħluq sewwa sabiex tilqa' mill-umdità.

Tużax Nerlynx jekk tinnota xi sinjali ta' ħsara fl-imballaġġ jew jekk hemm sinjali ta' tbaġġbis (eż., is-sigill ta' ġewwa jkun miksur).

Tarmix mediċini mal-ilma tad-dranaġġ jew mal-iskart domestiku. Staqsi lill-ispizjar tiegħek dwar kif għandek tarmi mediċini li m'għadekx tuża. Dawn il-miżuri jgħinu għall-protezzjoni tal-ambjent.

6. Kontenut tal-pakkett u informazzjoni ohra

X'fih Nerlynx

- Is-sustanza attiva hi neratinib. Kull pillola miksija b'rita fiha neratinib maleate, ekwivalenti għal 40 mg neratinib.
- L-eċċipjenti l-oħra huma:
 - Qalba tal-pillola: mannitol (E421), microcrystalline cellulose, crospovidone, povidone, colloidal anhydrous silica, magnesium stearate
 - Kisja tal-pillola: polyvinyl alcohol, titanium dioxide(E171), macrogol, talc, irox oxide red (E172)

Kif jidher Nerlynx u l-kontenut tal-pakkett

Il-pilloli miksija b'rita huma ħomor b'forma ovali u mnaqqxa b'“W104” fuq naħa waħda u b'xejn fuq in-naħa l-oħra.

Nerlynx pilloli miksija b'rita huma ppakkjati fi flixkun tond abjad ta' polyethylene ta' densità għolja (HDPE) b'għeluq tal-polypropylene reżistenti għat-tfal, u b'sigill ta' ġewwa ta' induzzjoni tal-fojl għal sigill li jilqa' mit-tbaġġbis. Kull flixkun fih 180 pillola miksija b'rita.

F'kull flixkun, mal-pilloli, hemm kaxxetta tad-dessikant ta' HDPE b'1 g silica gel. Tiblax id-dessikant. Żommu ġol-flixkun.

Detentur tal-Awtorizzazzjoni għat-Tqeghid fis-Suq

PIERRE FABRE MEDICAMENT

Les Cauquillous

81500 Lavaur

Franza

Manifattur

Pierre Fabre Médicament Production – Cahors

Site de Cahors

Le Payrat

46000 Cahors

Franza

Dan il-fuljett kien rivedut l-aħħar f'XX/SSSS.

Sorsi ohra ta' informazzjoni

Informazzjoni dettaljata dwar din il-mediċina tinsab fuq is-sit elettroniku tal-Aġenzija Ewropeja għall-Mediċini: <https://www.ema.europa.eu>.
