

ANEKS I
CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Nerlynx, 40 mg, tabletki powlekane

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Każda tabletki powlekana zawiera maleinian neratynibu w ilości równoważnej 40 mg neratynibu.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Tabletki powlekane.

Czerwone, owalne tabletki powlekane z napisem „W104” wytłoczonym po jednej stronie. Wymiary tabletki: 10,5 mm x 4,3 mm, grubość: 3,1 mm.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Produkt leczniczy Nerlynx jest wskazany w przedłużonym leczeniu uzupełniającym u dorosłych pacjentów z wczesną postacią raka piersi z **obecnością receptorów hormonalnych** i nadmierną ekspresją/amplifikacją receptora HER2, którzy zakończyli leczenie uzupełniające oparte na trastuzumabie mniej niż rok temu.

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Leczenie produktem leczniczym Nerlynx powinien rozpocząć i kontrolować lekarz mający doświadczenie w podawaniu przeciwnowotworowych produktów leczniczych.

Dawkowanie

Zalecana dawka produktu leczniczego Nerlynx wynosi 240 mg (sześć tabletek po 40 mg), podawane doustnie raz na dobę, nieprzerwanie przez okres jednego roku. Produkt leczniczy Nerlynx należy przyjmować z jedzeniem, najlepiej rano. Pacjenci powinni rozpocząć leczenie w ciągu 1 roku od zakończenia terapii trastuzumabem.

Dostosowanie dawki w przypadku wystąpienia działań niepożądanych

Zaleca się, aby dawkowanie produktu leczniczego Nerlynx modyfikować w oparciu o bezpieczeństwo stosowania i poziom tolerancji indywidualnie dla każdego z pacjentów. Postępowanie w przypadku niektórych działań niepożądanych może obejmować przerwanie leczenia i (lub) zmniejszenie dawki zgodnie z informacjami podanymi w Tabelach 1, 2, 3 i 4.

Należy przerwać stosowanie produktu leczniczego Nerlynx u pacjentów, u których:

- Brak powrotu toksyczności związanej z leczeniem do stopnia 0-1,
- W przypadku toksyczności, która skutkuje opóźnieniem leczenia o >3 tygodnie, lub
- U pacjentów nietolerujących dawki 120 mg na dobę.

W innych sytuacjach klinicznych może zachodzić konieczność dostosowania dawkowania zgodnie ze wskazaniami klinicznymi (np. nietolerowany poziom toksyczności, utrzymujące się działania niepożądane stopnia 2. itp.).

Tabela 1: Dostosowanie dawki produktu leczniczego Nerlynx w przypadku wystąpienia działań niepożądanych

Poziom dawki	Dawka produktu leczniczego Nerlynx
Zalecana dawka początkowa	240 mg na dobę
Redukcja pierwszej dawki	200 mg na dobę
Redukcja drugiej dawki	160 mg na dobę
Redukcja trzeciej dawki	120 mg na dobę

Tabela 2: Dostosowanie dawki i leczenia z zastosowaniem produktu leczniczego Nerlynx - ogólny poziom toksyczności*

Stopień toksyczności†	Działanie
Stopień 3.	Wstrzymać stosowanie produktu leczniczego Nerlynx do czasu zmniejszenia do stopnia 0-1 lub poziomu wyjściowego w ciągu 3 tygodni od czasu wstrzymania leczenia. Następnie należy wznowić leczenie produktem leczniczym Nerlynx w zmniejszonej dawce. Jeśli toksyczność stopnia 3. nie zmniejszy się w ciągu 3 tygodni, należy całkowicie odstawić produkt leczniczy Nerlynx.
Stopień 4.	Należy całkowicie przerwać stosowanie produktu leczniczego Nerlynx.

* Informacje dotyczące postępowania w przypadku biegunki i hepatotoksyczności, patrz Tabela 3 i Tabela 4.

† Według CTCAE wersja 4.0

Dostosowanie dawki w przypadku biegunki

Postępowanie w przypadku biegunki wymaga prawidłowego stosowania leków przeciwbiegunkowych, zmiany diety oraz właściwej modyfikacji dawkowania produktu leczniczego Nerlynx. Wskazówki dotyczące dostosowania dawkowania produktu leczniczego Nerlynx w przypadku wystąpienia biegunki podano w Tabeli 3.

Tabela 3: Dostosowanie dawki w przypadku biegunki

Poziom nasilenia biegunki*	Działanie
- Biegunka stopnia 1. [zwiększenie liczby stolców o <4 na dobę w porównaniu z wartością wyjściową] - Biegunka stopnia 2. [zwiększenie liczby stolców o 4-6 na dobę w porównaniu z wartością wyjściową utrzymująca się przez <5 dni] - Biegunka stopnia 3. [zwiększenie liczby stolców do ≥ 7 na dobę w porównaniu z wartością wyjściową; nietrzymanie stolca; wskazana hospitalizacja; powodująca ograniczenia w codziennych czynnościach pielęgnacyjnych] utrzymująca się przez ≤ 2 dni]	- Należy dostosować leczenie przeciwbiegunkowe - Zmiany w diecie - Należy przyjmować płyny w ilości ok. 2 litrów, aby nie dopuścić do odwodnienia organizmu. - Po zmniejszeniu się nasilenia do stopnia 0-1. lub wartości wyjściowej można rozważyć wznowienie profilaktycznego leczenia przeciwbiegunkowego, w stosownych przypadkach, przy każdym podaniu produktu leczniczego Nerlynx (patrz punkt 4.4).

Poziom nasilenia biegunki*	Działanie
- Dowolnego stopnia z cechami powikłania[†] - Biegunka stopnia 2., utrzymująca się przez 5 dni lub dłużej[‡] - Biegunka stopnia 3., utrzymująca się przez okres od 2 dni do 3 tygodni[‡]	- Należy przerwać stosowanie produktu leczniczego Nerlynx - Zmiany w diecie - Należy przyjmować płyny w ilości ok. 2 litrów, aby nie dopuścić do odwodnienia organizmu. - Jeśli nasilenie biegunki zmniejszy się do stopnia 0-1 w ciągu jednego tygodnia lub w krótszym czasie, należy wznowić podawanie produktu leczniczego Nerlynx w tej samej dawce. - Jeśli nasilenie biegunki zmniejszy się do stopnia 0-1 w czasie dłuższym niż jeden tydzień, należy wznowić podawanie produktu leczniczego Nerlynx w zmniejszonej dawce (patrz Tabela 1). - Po zmniejszeniu się nasilenia do stopnia 0-1 lub wartości wyjściowej można rozważyć wznowienie profilaktycznego leczenia przeciwbiegunkowego, w stosownych przypadkach, przy każdym podaniu produktu leczniczego Nerlynx (patrz punkt 4.4). - Jeśli biegunka stopnia 3. utrzymuje się przez ponad 3 tygodnie, należy całkowicie przerwać stosowanie produktu leczniczego Nerlynx.
Biegunka stopnia 4. [zagrożająca życiu; wskazana pilna interwencja]	Należy całkowicie przerwać leczenie produktem leczniczym Nerlynx
Poziom nasilenia biegunki powróci do stopnia 2. lub wyższego przy dawce 120 mg na dobę	Należy całkowicie przerwać leczenie produktem leczniczym Nerlynx

* Według CTCAE wersja 4.0

[†] Cechy powikłania obejmują odwodnienie organizmu, gorączkę, niedociśnienie, niewydolność nerek lub neutropenię stopnia 3. lub 4.

[‡] Pomimo leczenia z zastosowaniem optymalnej terapii.

Dostosowanie dawki w przypadku hepatotoksyczności

Wskazówki dotyczące dostosowania dawkowania produktu leczniczego Nerlynx w przypadku wystąpienia toksyczności wątrobowej podano w Tabeli 4. (patrz punkt 4.4).

Tabela 4: Dostosowanie dawki w przypadku hepatotoksyczności

Poziom nasilenia hepatotoksyczności*	Działanie
- Stopień 3. Aminotransferaza alaninowa (ALT) (>5-20 x górna granica normy) LUB - Stopień 3. bilirubina (>3-10 x GGN)	- Należy przerwać stosowanie produktu leczniczego Nerlynx do czasu powrotu do poziomu stopnia 0-1. - Ocena alternatywnych przyczyn - Leczenie produktem leczniczym Nerlynx należy wznowić z zastosowaniem kolejnej niższej dawki, jeżeli stopień nasilenia zmniejszy się do stopnia 0-1. w ciągu 3 tygodni. W przypadku wystąpienia wzrostu aktywności ALT lub stężenia bilirubiny stopnia 3. pomimo redukcji jednej dawki, należy całkowicie przerwać stosowanie produktu leczniczego Nerlynx.

Poziom nasilenia hepatotoksyczności*	Działanie
	Jeśli hepatotoksyczność stopnia 3. utrzymuje się dłużej niż 3 tygodnie, należy przerwać stosowanie leku Nerlynx na stałe
- Stopień 4. Aminotransferaza alaninowa (ALT) (>20 x górna granica normy) LUB - Stopień 4. bilirubina (>10 x GGN)	- Należy całkowicie przerwać stosowanie produktu leczniczego Nerlynx - Ocena alternatywnych przyczyn

GGN = górna granica normy, ALT = aminotransferaza alaninowa

* Według CTCAE wersja 4.0

Pominięcie dawki

W przypadku pominięcia dawki nie należy przyjmować podwójnej dawki w celu uzupełnienia pominiętej dawki. Kolejną dawkę należy przyjąć zgodnie z przyjętym schematem dawkowania (patrz punkt 4.9).

Grejpfruty i granaty

W trakcie leczenia neratynibem nie zaleca się spożywania grejpfrutów, granatów ani soku grejpfrutowego lub granatowego (patrz punkty 4.4 i 4.5).

Stosowanie inhibitorów CYP3A4/Pgp

Jeśli nie można uniknąć stosowania inhibitora, należy zmniejszyć dawkę produktu leczniczego Nerlynx:

- do 40 mg (jedna tabletka 40 mg), podawanych raz na dobę razem z silnym inhibitorem CYP3A4/Pgp.
- do 40 mg (jedna tabletka) przyjmowanych raz na dobę z umiarkowanym inhibitorem CYP3A4/Pgp. Jeśli jest dobrze tolerowany, należy zwiększyć do 80 mg przez co najmniej 1 tydzień, następnie do 120 mg przez co najmniej 1 tydzień i do 160 mg, jako maksymalnej dawki dobowej. Pacjenta należy uważnie monitorować, zwłaszcza wpływ na przewód pokarmowy, w tym biegunka i hepatotoksyczność.

Po zakończeniu podawania silnego lub umiarkowanego inhibitora CYP3A4/Pgp należy wznowić leczenie z zastosowaniem uprzednio stosowanej dawki 240 mg produktu leczniczego Nerlynx (patrz punkty 4.4, 4.5 i 5.2).

Antagoniści receptora H₂ i produkty lecznicze zobojętniające kwas żołądkowy

W przypadku jednoczesnego leczenia antagonistami receptora H₂ produkt leczniczy Nerlynx należy przyjmować co najmniej 2 godziny przed przyjęciem lub 10 godzin po przyjęciu antagonisty receptora H₂. Między przyjęciem dawki produktu leczniczego Nerlynx a przyjęciem dawki produktu leczniczego zobojętniającego kwas żołądkowy należy zachować odstęp czasowy co najmniej 3 godzin (patrz punkty 4.4, 4.5 i 5.2).

Szczególne grupy pacjentów

Pacjenci z zaburzeniami czynności nerek

U pacjentów z zaburzeniami czynności nerek o nasileniu od łagodnego do umiarkowanego nie jest wymagana modyfikacja dawki. Produkt leczniczy Nerlynx nie był badany u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności nerek, w tym pacjentów dializowanych. Nie zaleca się stosowania u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności nerek lub pacjentów dializowanych (patrz punkt 5.2).

Pacjenci z zaburzeniami czynności wątroby

U pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby o nasileniu od łagodnego do umiarkowanego (Child-Pugh A lub B) nie jest wymagana modyfikacja dawki (patrz punkt 5.2).

Osoby w podeszłym wieku

Dostosowanie dawki nie jest konieczne. Nie ma danych dotyczących pacjentów w wieku ≥85 lat.

Dzieci i młodzież

Stosowanie produktu leczniczego Nerlynx u dzieci i młodzieży nie jest właściwe we wskazaniu raka piersi.

Sposób podawania

Produkt leczniczy Nerlynx jest przeznaczony wyłącznie do stosowania doustnego. Tabletki należy połykać w całości, najlepiej popijając wodą. Tabletek nie należy rozkruszać ani rozpuszczać. Należy je przyjmować z jedzeniem, najlepiej rano (patrz punkt 5.2).

4.3 Przeciwwskazania

Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1.

Jednoczesne stosowanie z następującymi produktami leczniczymi, które są silnymi induktorami izoformy CYP3A4/Pgp cytochromu P450, takimi jak (patrz punkty 4.5 i 5.2):

- karbamazepina, fenytoina (leki przeciwpadaczkowe),
- ziele dziurawca zwyczajnego (*Hypericum perforatum*) (produkt ziołowy),
- ryfampicyna (lek przeciwprątkowy).

Ciężkie zaburzenia czynności wątroby (Child-Pugh C) (patrz punkt 5.2).

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Biegunka

W trakcie leczenia produktem leczniczym Nerlynx zgłaszano biegunkę (patrz punkty 4.2 i 4.8).

Biegunka może mieć ciężki przebieg i doprowadzić do odwodnienia organizmu.

Ogólnie biegunka występuje na wczesnym etapie leczenia, w ciągu pierwszego lub drugiego tygodnia przyjmowania produktu leczniczego Nerlynx, i może nawracać.

Pacjentów należy poinformować o konieczności wdrożenia leczenia profilaktycznego z zastosowaniem leków przeciwbiegunkowych w momencie przyjęcia pierwszej dawki produktu leczniczego Nerlynx oraz regularnego dawkowania leków przeciwbiegunkowych w okresie pierwszych 1-2 miesięcy leczenia produktem leczniczym Nerlynx, aby utrzymać wydalanie na poziomie 1-2 stolców na dobę.

Osoby w podeszłym wieku

Pacjenci w podeszłym wieku (≥ 65 lat) są w większym stopniu narażeni na niewydolność nerek i odwodnienie organizmu, co może stanowić powikłanie biegunki. Należy uważnie monitorować stan pacjentów w tej grupie wiekowej.

Pacjenci z istotnymi przewlekłymi zaburzeniami układu pokarmowego

Pacjenci z istotnymi przewlekłymi zaburzeniami żołądkowo-jelitowymi, którym towarzyszy biegunka jako podstawowy objaw, nie zostali włączeni do badania głównego. Należy uważnie monitorować stan pacjentów z takimi zaburzeniami.

Zaburzenia czynności nerek

Pacjenci z zaburzeniami czynności nerek są w większym stopniu narażeni na powikłania w postaci odwodnienia organizmu w przypadku wystąpienia biegunki. Należy uważnie monitorować stan pacjentów z takimi zaburzeniami (patrz punkty 4.2 i 5.2).

Zaburzenia czynności wątroby

U pacjentów leczonych produktem leczniczym Nerlynx zaobserwowano występowanie hepatotoksyczności. Wyniki testów wątrobowych, z uwzględnieniem aktywności aminotransferazy alaninowej (ALT), aminotransferazy asparaginianowej (AST) oraz stężenia bilirubiny całkowitej,

należy kontrolować w 1-tygodniowych odstępach, następnie raz w miesiącu w okresie pierwszych 3 miesięcy leczenia i co 6 tygodni w późniejszym okresie leczenia lub zgodnie ze wskazaniami klinicznymi (patrz punkt 4.2).

U pacjentów, u których wystąpi biegunka o nasileniu $\geq$ stopnia 3., wymagająca leczenia z zastosowaniem dożylnego podawania płynów, lub jakiegokolwiek objawy hepatotoksyczności, np. nasilenie uczucia zmęczenia, nudności, wymioty, żółtaczka, ból w prawym górnym kwadrancie brzucha bądź tkliwość, gorączka, wysypka, eozynofilia, należy przeprowadzić ocenę pod kątem zmian w wynikach testów wątrobowych. W czasie oceny hepatotoksyczności należy również zebrać wyniki dotyczące stężenia poszczególnych frakcji bilirubiny i czasu protrombinowego.

Czynność lewej komory serca

Stwierdzono związek między zaburzeniami czynności lewej komory serca a hamowaniem aktywności receptora HER2. Produkt leczniczy Nerlynx nie był badany u pacjentów z frakcją wyrzutową lewej komory serca (LVEF) poniżej dolnej granicy normy lub z istotnymi chorobami serca. U pacjentów ze znanymi czynnikami ryzyka kardiologicznego należy monitorować czynności serca, z uwzględnieniem oceny LVEF, zgodnie ze wskazaniami klinicznymi.

Inhibitory pompy protonowej, antagoniści receptora H_2 i produkty lecznicze zobojętniające kwas żołądkowy

Leczenie zwiększające pH soku żołądkowego może zmniejszać absorpcję neratynibu, w ten sposób zmniejszając narażenie ogólnoustrojowe. Nie zaleca się stosowania w skojarzeniu z inhibitorami pompy protonowej (PPI) (patrz punkty 4.5 i 5.2).

W przypadku antagonistów receptora H_2 i produktów leczniczych zobojętniających kwas żołądkowy należy odpowiednio zmodyfikować podawanie leku (patrz punkty 4.2, 4.5 i 5.2).

Ciąża

Neratynib może mieć szkodliwy wpływ na płód po podaniu kobietom w okresie ciąży (patrz punkt 4.6).

Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej

Leczenie produktem leczniczym Nerlynx wiąże się z występowaniem zaburzeń skóry i tkanek podskórnych. Należy uważnie monitorować pacjentów z objawowymi zaburzeniami skóry i tkanki podskórnej (patrz punkt 4.8).

Leczenie skojarzone z inhibitorami CYP3A4 oraz Pgp

Nie jest zalecane jednoczesne stosowanie z silnymi lub umiarkowanymi inhibitorami CYP3A4 i Pgp ze względu na ryzyko zwiększonego narażenia na neratynib. Jeśli nie można uniknąć stosowania inhibitora, należy dostosować dawkę produktu leczniczego Nerlynx (patrz punkty 4.2, 4.5 i 5.2).

Grejpfruty i granaty

Sok grejpfrutowy lub granatowy może hamować aktywność CYP3A4 i (lub) Pgp, dlatego w trakcie leczenia produktem leczniczym Nerlynx należy unikać ich spożywania (patrz punkty 4.2 i 4.5).

Leczenie skojarzone z umiarkowanymi induktorami CYP3A4 i Pgp

Leczenie skojarzone z umiarkowanymi induktorami CYP3A4 i Pgp nie jest zalecane, ponieważ może prowadzić do obniżenia skuteczności neratynibu (patrz punkty 4.5 i 5.2).

Leczenie skojarzone z substratami Pgp

Należy uważnie monitorować pacjentów leczonych jednocześnie produktami leczniczymi o wąskim indeksie terapeutycznym, których wchłanianie odbywa się przy udziale transporterów Pgp w układzie pokarmowym (patrz punkty 4.5 i 5.2).

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Wpływ innych substancji na neratynib

Neratynib jest metabolizowany głównie przez CYP3A4 i jest substratem Pgp.

Induktory CYP3A4/Pgp

Badania kliniczne wykazały, że jednoczesne stosowanie silnych induktorów CYP3A4/Pgp znacząco zmniejszały narażenie na neratynib. Dlatego jednoczesne stosowanie neratynibu z silnymi induktorami CYP3A4/Pgp jest przeciwwskazane (np. silne induktory: fenytoina, karbamazepina, ryfampicyna lub produkty ziołowe zawierające ziele dziurawca zwyczajnego (*Hypericum perforatum*)). Jednoczesne stosowanie neratynibu z umiarkowanymi induktorami CYP3A4/Pgp jest niezalecane, ponieważ może również prowadzić do obniżenia skuteczności leczenia (np. umiarkowane induktory: bozentan, efawirenz, etrawiryna, fenobarbital, prymidon, deksametazon) (patrz punkty 4.3 i 5.2).

Inhibitory CYP3A4/Pgp

Badania kliniczne i prognozy oparte na modelach wykazały, że jednoczesne stosowanie silnych lub umiarkowanych inhibitorów CYP3A4/Pgp znacząco zwiększały narażenie na neratynib. Dlatego jednoczesne stosowanie neratynibu z silnymi i umiarkowanymi inhibitorami CYP3A4/Pgp jest niezalecane (np. silne inhibitory: atazanawir, indynawir, nefazodon, nelfinawir, rytonawir, sakwinawir, lopinawir, ketokonazol, itrakonazol, klarytromycyna, troleandomycyna, worykonazol i kobicystat; umiarkowane inhibitory: cyprofloksacyna, cyklosporyna, diltiazem, flukonazol, erytromycyna, fluwoksamina i werapamil). Jeżeli uniknięcie podawania inhibitora jest niemożliwe, należy odpowiednio skorygować dawkę produktu leczniczego Nerlynx (patrz punkty 4.2, 4.4 i 5.2).

Grejpfruty, granaty oraz sok grejpfrutowy/granatowy mogą również wpływać na wzrost stężenia neratynibu w osoczu i należy unikać ich spożywania (patrz punkty 4.2 i 4.4).

Inhibitory pompy protonowej, antagoniści receptora H_2 i produkty lecznicze zobojętniające kwas żołądkowy

Poziom rozpuszczalności neratynibu *in vitro* zależy od odczynu pH. Jednoczesne leczenie produktami leczniczymi zwiększającymi pH soku żołądkowego może zmniejszać absorpcję neratynibu, w ten sposób zmniejszając narażenie ogólnoustrojowe. Nie zaleca się stosowania jednocześnie z inhibitorami pompy protonowej (PPI) (np. z omeprazolem lub lanzoprazolem) (patrz punkty 4.4 i 5.2).

Nerlynx należy przyjmować co najmniej 2 godziny przed przyjęciem lub 10 godzin po przyjęciu antagonisty receptora H_2 (patrz punkty 4.2, 4.4 i 5.2).

Między przyjęciem dawki produktu leczniczego Nerlynx a przyjęciem dawki produktu leczniczego zobojętniającego kwas żołądkowy należy zachować odstęp czasowy co najmniej 3 godzin (patrz punkty 4.2, 4.4 i 5.2).

Loperamid podawany w leczeniu biegunki

W badaniu klinicznym wykazano, że nie ma istotnych klinicznie różnic w zakresie narażenia na neratynib między pacjentami przyjmującymi loperamid a nieprzyjmującymi go (patrz punkt 5.2).

Wpływ neratynibu na inne substancje

Antykoncepcja hormonalna

Obecnie nie jest wiadomo, czy produkt leczniczy Nerlynx powoduje zmniejszenie skuteczności ogólnoustrojowo działających hormonalnych środków antykoncepcyjnych. Dlatego kobiety stosujące ogólnoustrojowo działające hormonalne środki antykoncepcyjne powinny stosować również metodę barierową (patrz punkt 4.6).

Białko nośnikowe - glikoproteina P

W badaniach *in vitro* wykazano, że neratynib jest inhibitorem transporterów glikoproteiny P (Pgp). Potwierdzono to w badaniu klinicznym z wykorzystaniem digoksyny jako substratu, która doprowadziła do wzrostu C_{max} o 54% i AUC o 32%. Fakt ten może być istotny klinicznie dla pacjentów leczonych jednocześnie produktami leczniczymi o wąskim indeksie terapeutycznym,

których wchłanianie odbywa się przy udziale transporterów Pgp w układzie pokarmowym (np. digoksyna, kolchicina, dabigatran, fenytoina, statyny, cyklosporyna, ewerolimus, syrolimus, takrolimus). Pacjentów tych należy uważnie monitorować (patrz punkty 4.4 i 5.2).

Białko nośnikowe oporności raka piersi

Badania *in vitro* sugerują, że neratynib może hamować działanie białek oporności raka piersi (BCRP) w jelitach. Nie przeprowadzono badań klinicznych z substratami białek oporności raka piersi (BCRP). Ponieważ jednoczesne przyjmowanie neratynibu z substratami BCRP może powodować zwiększenie narażenia na nie, stan pacjentów nimi leczonych (np. rozuwastatyną, sulfasalazyną i irynotekaniem) należy uważnie monitorować (patrz punkt 5.2).

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Kobiety w wieku rozrodczym oraz antykoncepcja u mężczyzn i kobiet

Badania na zwierzętach wykazały, że neratynib może mieć szkodliwy wpływ na płód po podaniu kobietom w okresie ciąży. Kobiety powinny unikać zajścia w ciążę w trakcie leczenia produktem leczniczym Nerlynx oraz przez maksymalnie 1 miesiąc po zakończeniu leczenia. Dlatego kobiety w wieku rozrodczym muszą stosować wysoce skuteczne środki antykoncepcyjne w trakcie leczenia produktem leczniczym Nerlynx oraz przez 1 miesiąc po zakończeniu leczenia.

Obecnie nie jest wiadomo, czy produkt leczniczy Nerlynx powoduje zmniejszenie skuteczności systemowo działających hormonalnych środków antykoncepcyjnych, dlatego kobiety stosujące systemowo działające hormonalne środki antykoncepcyjne powinny stosować również metodę barierową.

Mężczyźni powinni stosować metodę barierową antykoncepcji w okresie leczenia oraz przez 3 miesiące po zakończeniu leczenia.

Ciąża

Nie ma danych dotyczących stosowania produktu leczniczego Nerlynx u kobiet w okresie ciąży. W badaniach na zwierzętach stwierdzono letalne działanie na zarodek i płód oraz nieprawidłowości morfologiczne płodu (patrz punkt 5.3). Potencjalne zagrożenie dla człowieka nie jest znane. Produktu leczniczego Nerlynx nie należy stosować w okresie ciąży, chyba że stan kliniczny kobiety wymaga zastosowania leczenia neratynibem.

Jeżeli neratynib jest stosowany w okresie ciąży lub jeżeli pacjentka zajdzie w ciążę podczas przyjmowania produktu leczniczego Nerlynx, należy poinformować pacjentkę o potencjalnym ryzyku dla płodu.

Karmienie piersią

Nie wiadomo, czy neratynib jest wydzielany z mlekiem ludzkim. Nie można wykluczyć zagrożenia dla karmionych piersią noworodków i niemowląt. Należy podjąć decyzję, czy przerwać karmienie piersią, czy też przerwać leczenie produktem leczniczym Nerlynx, biorąc pod uwagę znaczenie stosowania produktu leczniczego dla matki oraz korzyści karmienia piersią dla dziecka.

Płodność

Nie przeprowadzono badań wpływu na płodność kobiet lub mężczyzn. Nie stwierdzono żadnych istotnych zmian w parametrach płodności szczurów płci męskiej i żeńskiej przy dawkowaniu do 12 mg/kg/dobę (patrz punkt 5.3).

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

Produkt leczniczy Nerlynx wywiera niewielki wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn. Działania niepożądane zgłaszane dla neratynibu obejmowały uczucie zmęczenia, zawroty głowy, odwodnienie organizmu i omdlenia. Przy ocenie zdolności pacjenta do wykonywania czynności wymagających osądu, umiejętności motorycznych lub poznawczych (kognitywnych) należy wziąć pod uwagę stan kliniczny pacjenta.

4.8 Działania niepożądane

Podsumowanie profilu bezpieczeństwa

Najczęściej zgłaszane działania niepożądane obejmowały biegunkę (93,6%) o różnym stopniu nasilenia, nudności (42,5%), uczucie zmęczenia (27,3%), wymioty (26,8%), ból brzucha (22,7%), wysypkę (15,4%), zmniejszony apetyt (13,7%), ból w górnej części brzucha (13,2%), zapalenie jamy ustnej (11,2%) oraz skurcze mięśni (10,0%).

Najczęściej występującymi działaniami niepożądanymi stopnia 3-4 były biegunka (stopnia 3.: 36,9% i stopnia 4.: 0,2%) oraz wymioty (stopnia 3.: 3,4% i stopnia 4.: 0,1%).

Działania niepożądane zgłaszane jako ciężkie obejmowały biegunkę (1,9%), wymioty (1,3%), odwodnienie organizmu (1,1%), nudności (0,5%), wzrost aktywności aminotransferazy alaninowej (0,4%), wzrost aktywności aminotransferazy asparaginianowej (0,4%), ból brzucha (0,3%), uczucie zmęczenia (0,3%) oraz zmniejszenie apetytu (0,2%).

Tabelaryczne zestawienie działań niepożądanych

W tabeli poniżej wyszczególniono działania niepożądane obserwowane u pacjentów przyjmujących neratynib na podstawie oceny zsumowanych danych dla 1710 pacjentów.

Działania niepożądane wymienione poniżej zostały przedstawione według klasyfikacji układów i narządów MedDRA oraz częstości występowania. Przyjęto następujące kategorie częstości:

Bardzo często ($\geq 1/10$)

Często ($\geq 1/100$ do $<1/10$)

Niezbyt często ($\geq 1/1000$ do $<1/100$)

Rzadko ($\geq 1/10\,000$ do $<1/1000$)

Bardzo rzadko ($<1/10\,000$)

Częstość nieznana (częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych)

W obrębie każdej grupy o określonej częstości występowania działania niepożądane są wymienione zgodnie ze zmniejszającym się nasileniem.

Tabela 5: Działania niepożądane w wyniku przyjmowania produktu leczniczego Nerlynx w badaniach z zastosowaniem monoterapii u pacjentów z rakiem piersi

Klasyfikacja układów i narządów	Częstość	Działania niepożądane
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze	Często	Zakażenie dróg moczowych
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	Bardzo często	Zmniejszony apetyt
	Często	Odwodnienie
Zaburzenia układu nerwowego	Często	Omdlenia
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia	Często	Krwawienia z nosa
Zaburzenia żołądka i jelit	Bardzo często	Biegunka, wymioty, nudności, ból brzucha, ból w górnej części brzucha i zapalenie jamy ustnej ¹
	Często	Wzdęcia, suchość w ustach i dyspepsja
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych	Często	Wzrost aktywności aminotransferazy alaninowej oraz wzrost aktywności aminotransferazy asparaginianowej
	Niezbyt często	Wzrost stężenia bilirubiny we krwi
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	Bardzo często	Wysypka ²
	Często	Zaburzenia paznokci ³ , pękanie skóry i suchość skóry

Klasyfikacja układów i narządów	Częstość	Działania niepożądane
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej	Bardzo często	Skurcze mięśni
Zaburzenia nerek i dróg moczowych	Często	Wzrost stężenia kreatyniny we krwi
	Niezbyt często	Niewydolność nerek
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	Bardzo często	Uczucie zmęczenia
Badania diagnostyczne	Często	Zmniejszenie masy ciała

¹ W tym zapalenie jamy ustnej, aftowe zapalenie jamy ustnej, owrzodzenie jamy ustnej, pęcherze na błonie śluzowej jamy ustnej oraz zapalenie błony śluzowej.

² W tym wysypka, wysypka rumieniowata, wysypka pęcherzykowa, wysypka uogólniona, wysypka ze świądem i wysypka grudkowa.

³ W tym zaburzenia paznokci, zanokcica, onycholiza i odbarwienie paznokci.

Opis wybranych działań niepożądanych

Biegunka

Z grupy 1660 pacjentów leczonych produktem leczniczym Nerlynx w monoterapii bez profilaktyki loperamidowej, u 94,6% wystąpił co najmniej 1 epizod biegunki. Biegunka stopnia 3. została stwierdzona u 37,5% pacjentów przyjmujących produkt leczniczy Nerlynx. U 0,2% pacjentów wystąpiła biegunka stopnia 4. Z powodu biegunki 1,9% pacjentów leczonych produktem leczniczym Nerlynx było hospitalizowanych.

Ogólnie biegunka występowała w pierwszym miesiącu, przy czym 83,6% pacjentów zgłosiło taki szkodliwy wpływ w pierwszym tygodniu, 46,9% w drugim tygodniu, 40,2% w trzecim tygodniu, a 43,2% w czwartym tygodniu (mediana czasu do wystąpienia pierwszych objawów wynosiła 2 dni).

Mediana czasu trwania pojedynczego epizodu biegunki wynosiła 2 dni, niezależnie od stopnia nasilenia. Mediana skumulowanego czasu trwania biegunki wynosiła 59 dni, niezależnie od stopnia nasilenia, a mediana skumulowanego czasu trwania biegunki stopnia 3. wynosiła 5 dni. Biegunka była również najczęściej występującym działaniem niepożądanym, które stanowiło przyczynę przerwania leczenia. W przypadku 14,4% pacjentów leczonych produktem leczniczym Nerlynx bez profilaktyki loperamidowej przerwano leczenie w wyniku wystąpienia biegunki. Dawka została zmniejszona u 24,7% pacjentów leczonych produktem leczniczym Nerlynx.

Wysypka

U 16,7% pacjentów leczonych tylko produktem leczniczym Nerlynx wystąpiła wysypka. Częstość występowania stopnia 1. i stopnia 2. wynosiła odpowiednio 13,3% i 2,9%; u 0,4% pacjentów leczonych produktem leczniczym Nerlynx wystąpiła wysypka stopnia 3.

Zaburzenia paznokci

U 7,8% pacjentów leczonych tylko produktem leczniczym Nerlynx wystąpiły zaburzenia paznokci. Częstość występowania stopnia 1. i stopnia 2. wynosiła odpowiednio 6,2% i 1,4%. U 0,2% pacjentów przyjmujących produkt leczniczy Nerlynx stwierdzono zaburzenia paznokci stopnia 3.

U 0,6% pacjentów leczonych produktem leczniczym Nerlynx przerwano leczenie w wyniku wystąpienia zarówno wysypki, jak i zaburzeń paznokci.

Hepatotoksyczność

Działania niepożądane związane z wątrobą w badaniu głównym III fazy, ExteNET (3004) były zgłaszane częściej w grupie leczonej produktem leczniczym Nerlynx w porównaniu do grupy otrzymującej placebo (12,4% wobec 6,6%), przede wszystkim ze względu na wzrost aktywności aminotransferazy alaninowej (ALT) (8,5% wobec 3,2%), aminotransferazy asparaginianowej (AST) (7,4 wobec 3,3%) oraz wzrost aktywności fosfatazy zasadowej we krwi (2,1% wobec 1,1%). Działania niepożądane stopnia 3. były zgłaszane przez 1,6% wobec 0,5% pacjentów, a działania niepożądane stopnia 4. – przez 0,2% wobec 0,1% pacjentów odpowiednio w grupie leczonej produktem leczniczym Nerlynx i grupie otrzymującej placebo. Wzrost aktywności ALT stopnia 3. był

zgłaszany przez 1,1% wobec 0,2% pacjentów, a wzrost aktywności ALT stopnia 4. – przez 0,2% wobec 0,0% pacjentów odpowiednio w grupie leczonej produktem leczniczym Nerlynx i grupie otrzymującej placebo. Wzrost aktywności AST stopnia 3. był zgłaszany przez 0,5% wobec 0,3% pacjentów, a wzrost aktywności AST stopnia 4 – przez 0,2% wobec 0,0% pacjentów odpowiednio w grupie leczonej produktem leczniczym Nerlynx i grupie otrzymującej placebo. Nie zgłaszano działań niepożądanych stopnia 3. lub stopnia 4. związanych ze wzrostem stężenia bilirubiny we krwi.

Inne szczególne grupy pacjentów

Osoby w podeszłym wieku

W badaniu głównym III fazy, ExteNET (3004), średnia wieku wynosiła 52 lata w grupie leczonej produktem leczniczym Nerlynx, 1236 pacjentów w wieku <65 lat, 172 pacjentów w wieku ≥65 lat, z których 25 było w wieku ≥75 lat.

Częstość przerywania leczenia wskutek wystąpienia działań niepożądanych była wyższa w grupie pacjentów w wieku ≥65 lat w porównaniu do grupy pacjentów w wieku <65 lat. W grupie leczenia produktem leczniczym Nerlynx wartości te wynosiły odpowiednio 44,8% i 25,2%.

Częstość występowania ciężkich działań niepożądanych w grupie leczenia produktem leczniczym Nerlynx w porównaniu z grupą otrzymującą placebo wynosiła 7,0% wobec 5,7% pacjentów (w wieku <65 lat) oraz 9,9% wobec 8,1% pacjentów (w wieku ≥65 lat). Ciężkie działania niepożądane, najczęściej zgłaszane w grupie pacjentów w wieku ≥65 lat, obejmowały wymioty (2,3%), biegunkę (1,7%), odwodnienie organizmu (1,2%) oraz niewydolność nerek (1,2%).

Działania niepożądane zaistniałe w trakcie leczenia były przyczyną hospitalizacji w grupie leczenia produktem leczniczym Nerlynx w porównaniu do grupy otrzymującej placebo u 6,3% wobec 4,9% pacjentów w wieku <65 lat oraz 8,7% wobec 8,1% pacjentów w wieku ≥65 lat.

Wpływ rasy

W badaniu głównym III fazy, ExteNET (3004), częstość występowania zdarzeń niepożądanych zaistniałych w trakcie leczenia (TEAE) w kategorii „Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej” wg klasyfikacji układów i narządów była wyższa u pacjentów rasy azjatyckiej leczonych produktem leczniczym Nerlynx niż u pacjentów rasy kaukaskiej (56,4% wobec 34,5%), lecz porównywalna u pacjentów otrzymujących placebo (24,9% wobec 22,8%). Na podstawie zsumowanych danych dotyczących bezpieczeństwa stosowania dla 1710 pacjentów leczonych produktem leczniczym Nerlynx w monoterapii stwierdzono większą częstość występowania toksyczności dermatologicznej u pacjentów rasy azjatyckiej (57,1%) w porównaniu do pacjentów rasy kaukaskiej (34,6%).

W analizie zsumowanych danych dotyczących bezpieczeństwa stosowania większość zdarzeń TEAE w kategorii „Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej” wg klasyfikacji układów i narządów u pacjentów rasy azjatyckiej była stopnia 1. (43,3%) i stopnia 2. (12,3%); u pacjentów rasy kaukaskiej częstość występowania zdarzeń stopnia 1. i stopnia 2. wynosiła odpowiednio 25,6% i 7,8%. Częstość występowania zdarzeń stopnia 3. była podobna u pacjentów rasy azjatyckiej i kaukaskiej (1,6% wobec 1,0%). Nie stwierdzono różnic w częstości występowania ciężkich zdarzeń niepożądanych w kategorii „Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej” wg klasyfikacji układów i narządów pomiędzy podgrupami pacjentów rasy azjatyckiej i kaukaskiej. Najczęstszymi zdarzeniami TEAE w kategorii „Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej” wg klasyfikacji układów i narządów, które występowały częściej u pacjentów rasy azjatyckiej niż u pacjentów rasy kaukaskiej, były wysypka (29,4% wobec 13,5%), zespół erytrodyzestezji dłoniowo-podeszwowej (9,9% wobec 1,0%) i trądzikopodobne zapalenie skóry (6,0 wobec 1,0%).

Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych

Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych. Umożliwia to nieprzerwane monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać

wszelkie podejrzewane działania niepożądane za pośrednictwem krajowego systemu zgłaszania wymienionego w załączniku V.

4.9 Przedawkowanie

Nie ma specyficznego antidotum, a korzyści ze stosowania hemodializy w leczeniu przedawkowania produktu leczniczego Nerlynx nie zostały zbadane. W przypadku przedawkowania należy wstrzymać podawanie produktu leczniczego i zastosować ogólne leczenie objawowe.

W warunkach badania klinicznego działania niepożądane związane z przedawkowaniem obejmowały najczęściej biegunkę z towarzyszącymi nudnościami lub bez nudności, wymioty i odwodnienie organizmu.

W badaniu z eskalacją dawki z udziałem zdrowych ochotników produkt leczniczy Nerlynx podawano doustnie w pojedynczych dawkach do 800 mg. Częstość występowania i poziom nasilenia zaburzeń żołądkowo-jelitowych (biegunka, ból brzucha, nudności i wymioty) wydawały się być zależne od dawki. W badaniach klinicznych nie stosowano produktu leczniczego Nerlynx w pojedynczych dawkach większych niż 800 mg.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: Leki przeciwnowotworowe, inhibitory kinaz białkowych, kod ATC: L01EH02

Mechanizm działania

Neratynib jest nieodwracalnym panerytroblastycznym homologiem onkogenu wirusowego białaczki (ERBB), inhibitorem kinazy tyrozynowej (TKI), który blokuje transdukcję sygnału mitogenicznego czynnika wzrostu poprzez kowalencyjne wiązanie się z wysokim powinowactwem w miejscu wiązania ATP w 3 receptorach naskórkowego czynnika wzrostu (EGFR): EGFR (kodowanego przez ERBB1), HER2 (kodowanego przez ERBB2) oraz HER4 (kodowanego przez ERBB4) lub ich aktywnych heterodimerów z HER3 (kodowanego przez ERBB3). To powoduje trwałe zahamowanie tych szlaków sprzyjających wzrostowi raka piersi z amplifikacją lub nadmierną ekspresją receptora HER2 bądź mutacją receptora HER2. Neratynib wiąże się z receptorem HER2, zmniejsza autofosforylację EGFR i HER2, na odcinku za szlakami sygnałowymi MAPK i AKT, oraz silnie hamuje namnażanie się komórek guza *in vitro*. Neratynib jest inhibitorem EGFR i (lub) linii komórek nowotworowych z ekspresją receptora HER2 przy komórkowym IC₅₀ na poziomie <100 nM.

Skuteczność kliniczna i bezpieczeństwo stosowania

W wieloośrodkowym, randomizowanym, podwójnie zaślepionym, kontrolowanym placebo badaniu głównym III fazy, ExteNET (3004), 2840 kobiet z wczesnym HER2-dodatnim rakiem piersi (potwierdzonym lokalnie na podstawie badań laboratoryjnych), które zakończyły leczenie uzupełniające trastuzumabem, przydzielono w drodze randomizacji w stosunku 1:1 do grupy leczenia produktem leczniczym Nerlynx lub do grupy otrzymującej placebo raz na dobę przez okres jednego roku. Mediana wieku w populacji ITT (ang. Intention-to-treat – zgodnie z zaplanowanym leczeniem) wynosiła 52 lata (59,9% pacjentek w wieku ≥50 lat, 12,3% pacjentek w wieku ≥65 lat); 81,0% pacjentek było rasy kaukaskiej, 2,6% rasy czarnej lub afroamerykańskiej, 13,6% rasy azjatyckiej oraz 2,9% innej rasy. W punkcie wyjściowym 57,7% pacjentek miało dodatni status receptorów hormonalnych (definiowany jako ER-dodatni i (lub) PgR-dodatni), 27,2% pacjentek nie mało przerzutów do węzłów, 41,5% pacjentek miało przerzuty w jednym do trzech węzłów i 29,4% pacjentek miało przerzuty w czterech lub większej liczbie węzłów. Około 10% pacjentek miało guzy stopnia I, około 40% pacjentek miało guzy stopnia II i około 30% pacjentek miało guzy stopnia III. Mediana czasu od ostatniego leczenia uzupełniającego trastuzumabem do czasu randomizacji wynosiła 4,5 miesiąca.

Pierwszorzędowym punktem końcowym było przeżycie wolne od choroby inwazyjnej (iDFS). Drugorzędowe punkty końcowe badania obejmowały przeżycie wolne od choroby (DFS), w tym raka przewodowego *in situ* (DFS-DCIS), czas do odległego nawrotu (TTDR), przeżycie wolne od przerzutów odległych (DDFS), kumulatywna częstość występowania wznowy w ośrodkowym układzie nerwowym i przeżycie całkowite (OS).

Pierwszorzędowa analiza wyników badania po 2 latach od randomizacji pokazała, że lek Nerlynx w istotnym stopniu zmniejszył ryzyko nawrotu choroby inwazyjnej lub śmierci o 33% (HR = 0,67 przy 95% CI (0,49, 0,91), dwustronna wartość $p = 0,011$) w populacji ITT.

Tabela 6: Pierwszorzędowe 2-letnie wyniki dotyczące skuteczności - populacja ITT oraz pacjentki z dodatnim statusem receptorów hormonalnych, którym brakowało mniej niż roku do zakończenia terapii trastuzumabem

Zmienna	Szacunkowe 2-letnie przeżycie wolne od progresji ¹ [%]		Współczynnik ryzyka (95% CI) ²	Wartość p ³
	Populacja ITT			
	Nerlynx (N=1420)	Placebo (N=1420)		
Przeżycie wolne od choroby inwazyjnej	94,2	91,9	0,67 (0,49; 0,91)	0,011
Przeżycie wolne od choroby, w tym raka przewodowego <i>in situ</i>	94,2	91,3	0,62 (0,46; 0,84)	0,002
Przeżycie wolne od przerzutów odległych	95,3	94,0	0,75 (0,52; 1,05)	0,110
Czas do odległego nawrotu choroby	95,5	94,2	0,74 (0,52; 1,064)	0,102
Wznova w OUN	0,92	1,16	–	0,586
	Pacjentki z dodatnim statusem receptorów hormonalnych, którym brakowało mniej niż jeden rok do zakończenia terapii trastuzumabem			
	Nerlynx (N=671)	Placebo (N=668)	Współczynnik ryzyka (95% CI)⁴	Wartość p⁵
Przeżycie wolne od choroby inwazyjnej	95,3	90,9	0,50 (0,31; 0,78)	0,003
Przeżycie wolne od choroby, w tym raka przewodowego <i>in situ</i>	95,3	90,1	0,45 (0,28; 0,71)	<0,001
Przeżycie wolne od przerzutów odległych	96,1	93,0	0,53 (0,31; 0,88)	0,015
Czas do odległego nawrotu choroby	96,3	93,3	0,53 (0,30; 0,89)	0,018
Wznova w OUN	0,34	1,01	–	0,189

OUN = ośrodkowy układ nerwowy

¹ Przeżycie wolne od progresji w zakresie wszystkich punktów końcowych, z wyłączeniem wznowy w OUN, w przypadku której podano kumulatywną częstość występowania.

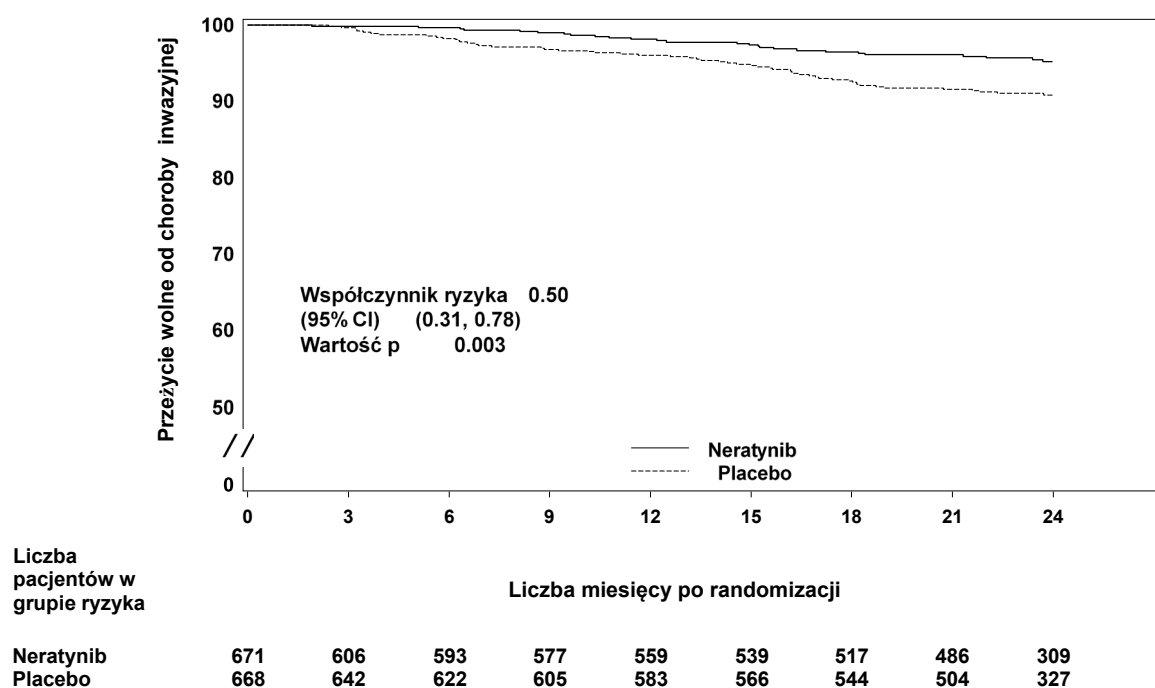
² Stratyfikowany model proporcjonalnego hazardu Coxa

³ Stratyfikowany dwustronny test log-rank dla wszystkich punktów końcowych, z wyjątkiem nawrotów CNS, dla których zastosowano metodę Graya.

⁴ Model proporcjonalnego ryzyka Coxa bez stratyfikacji

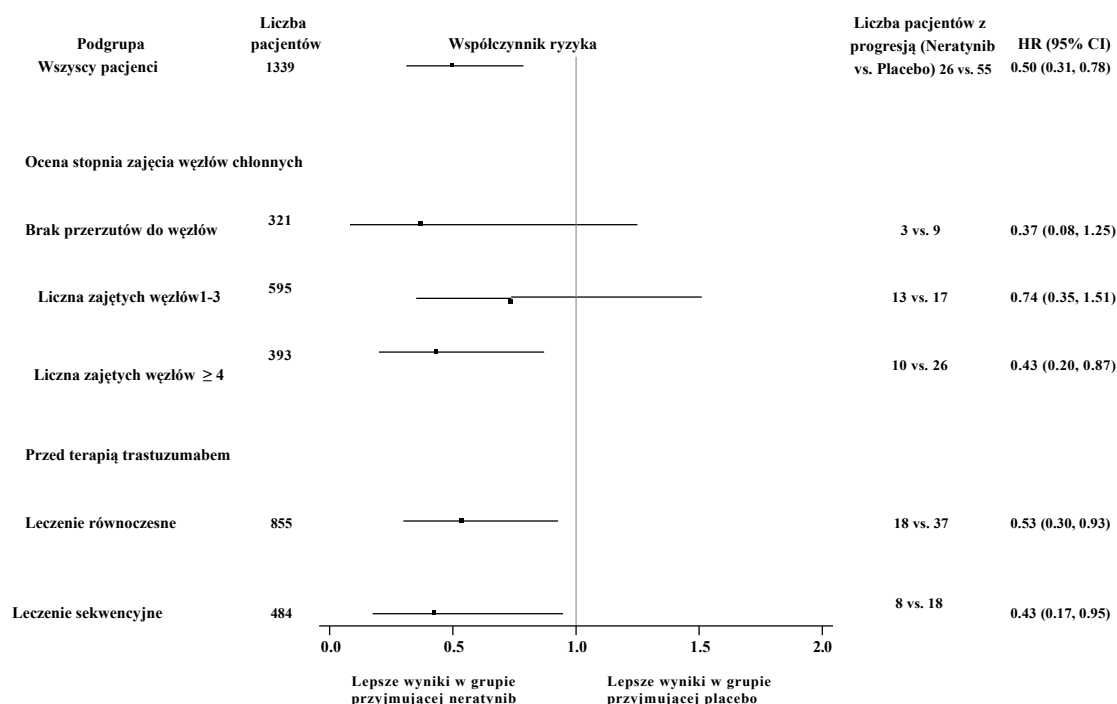
⁵ 2-stronny test logarytmiczny rang bez stratyfikacji w zakresie wszystkich punktów końcowych, z wyłączeniem wznowy w OUN, w przypadku której zastosowano metodę Graya.

Rycina 1: Krzywa Kaplana-Meiera dla przeżycia wolnego od choroby inwazyjnej – pacjentki z dodatnim statusem receptorów hormonalnych, którym brakowało mniej niż jednego roku do zakończenia terapii trastuzumabem



W przypadku pacjentek z dodatnim statusem receptorów hormonalnych, którym brakowało mniej niż rok do zakończenia leczenia trastuzumabem, względną korzyść z leczenia produktem leczniczym Nerlynx w predefiniowanych podgrupach pacjentów przedstawiono na Rycinie 2.

Rycina 2: Pacjentki z dodatnim statusem receptorów hormonalnych, którym brakowało mniej niż jednego roku do zakończenia terapii trastuzumabem, przeżycie wolne od choroby inwazyjnej według podgrup pacjentów



Uwaga: Pacjentki (n = 30), których stan węzłowy był nieznany, nie zostały uwzględnione, ponieważ nie można było oszacować HR.

U pacjentek z ujemnym statusem receptorów hormonalnych, niezależnie od czasu trwania terapii trastuzumabem, współczynnik ryzyka dla iDFS po 2 latach wynosił 0,94 przy 95% CI (0,61; 1,46). W tej populacji nie określono skuteczności.

W przypadku ok. 75% pacjentek uzyskano zgodę na przedłużony okres obserwacji w wymiarze ponad 24 miesiące. Pacjentki z brakującymi danymi były wykluczane z badania w ostatnim dniu oceny. Chociaż korzyść z leczenia produktem leczniczym Nerlynx w porównaniu do placebo utrzymała się po upływie pięciu lat, nie można w wiarygodny sposób ocenić wielkości efektu.

Mediana czasu obserwacji OS dla populacji ITT wyniosła 8,06 roku, (8,03 roku w grupie leczonej neratynibem i 8,10 roku w grupie placebo), przy czym łącznie obserwowano 1542 (54,3%) pacjentek pod kątem przeżycia przez 8 lub więcej lat, 746 (52,5%) w grupie leczonej neratynibem i 796 (56,1%) w grupie placebo. Liczba zgonów wyniosła 264 (9,3%), przy czym 127 (8,9%) u pacjentek leczonych neratynibem i 137 (9,6%) u pacjentek otrzymujących placebo.

Nie było statystycznie istotnej różnicy w czasie przeżycia całkowitego między grupą leczoną produktem leczniczym Nerlynx i grupą placebo [HR 0,96 (95% CI: 0,75; 1,22)] w populacji ITT przy medianie okresu obserwacji wynoszącej 8,06 roku.

U pacjentek z dodatnim statusem receptorów hormonalnych, którym brakowało mniej niż rok do zakończenia leczenia trastuzumabem, mediana czasu obserwacji wynosiła 8,0 lat w grupie otrzymującej neratynib i 8,1 roku w grupie placebo, przy łącznej obserwacji 1339 (47,1%) pacjentek dla przeżycia przez 8 lub więcej lat, 671 (23,6%) w grupie neratynibu i 668 (23,5%) w grupie placebo. W tej subpopulacji liczba zgonów wyniosła 55 (8,2%) u pacjentek leczonych neratynibem i 68 (10,2%) u pacjentek otrzymujących placebo [HR 0,83 (95% CI, 0,58, 1,18)].

Dzieci i młodzież

Europejska Agencja Leków uchyliła obowiązek dołączania wyników badań we wszystkich podgrupach populacji dzieci i młodzieży w leczeniu raka piersi.

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Rozkład masy po przyjęciu pojedynczej dawki doustnej 200 mg neratynibu był badany u sześciu zdrowych uczestników.

Wchłanianie

Po podaniu doustnym dawki 240 mg neratynibu absorpcja była wolna i szczytowe stężenie neratynibu w osoczu stwierdzono po ok. 7 godzinach od momentu podania. Pojedyncza dawka 240 mg neratynibu przyjęta z jedzeniem spowodowała zwiększenie C_{max} i AUC odpowiednio o około 17% i 13% w porównaniu do podania produktu leczniczego na czczo. Pojedyncza dawka 240 mg neratynibu przyjęta z posiłkiem wysokotłuszczowym spowodowała zwiększenie C_{max} i AUC odpowiednio o około 100%. W badaniu rozkładu masy całkowity odzysk (wydalanie z moczem i kałem) nienaruszonego neratynibu i metabolitów pokazuje, że frakcja wchłonięta dla neratynibu wynosi co najmniej 10%, a prawdopodobnie więcej niż 20%. Co więcej, prognozy oparte na modelach sugerują, że całkowita wchłonięta frakcja z jelit (f_a) wynosi 26%.

Rozpuszczalność neratynibu *in vitro* zależy od pH. Leczenie zwiększające pH w przewodzie pokarmowym może zmniejszać wchłanianie neratynibu, zmniejszając w ten sposób narażenie ogólnoustrojowe.

Dystrybucja

Stopień związania neratynibu z białkami osocza ludzkiego, w tym kowalencyjnego wiązania z albuminą surowicy ludzkiej (HSA), przewyższał 98%, niezależnie od stężenia badanego neratynibu. Neratynib wiąże się głównie z albuminami ludzkiej surowicy i ludzką kwaśną alfa-1 glikoproteina (AAG). Wiązanie głównego metabolitu M6 (M6) z białkami ludzkiego osocza było większe niż 99% i niezależnie od badanych stężeń M6.

W badaniach *in vitro* stwierdzono, że neratynib jest substratem dla glikoproteiny P (Pgp) (patrz punkty 4.2, 4.3, 4.4 i 4.5). Badania *in vitro* wykazały, że neratynib i jego główny metabolit M6 nie są substratami transporterów wychwyty wątrobowego OATP1B1*1a i OATP1B3 przy 10 μ M.

Metabolizm

Neratynib jest metabolizowany przede wszystkim w mikrosomach wątrobowych przez CYP3A4 oraz w mniejszym stopniu przez monooksygenazy zawierające flawinę (FMO).

Wstępne profilowanie metabolitów w ludzkim osoczu wskazuje, że po podaniu doustnym neratynib jest metabolizowany w procesie oksydacji za pośrednictwem CYP3A4. Metabolity krążące obejmują N-tlenek pirydyny neratynibu (M3), N-demetyloneratynib (M6), N-tlenek dimetyloaminy neratynibu (M7) oraz śladowe ilości hydroksylowego N-tlenku neratynibu i bis-N-tlenku neratynibu (M11). Neratynib stanowi najbardziej znaczący składnik w osoczu i pośród krążących metabolitów (M2, M3, M6, M7 i M11) żaden nie przekracza 8% całkowitej ekspozycji na neratynib plus metabolit po doustnym podaniu neratynibu. Stwierdzono, że metabolity neratynibu, M3, M6, M7 i M11, mają podobną moc do neratynibu zarówno w badaniach na bazie enzymów *in vitro* (badania wiązania) lub na bazie komórek w stosunku do komórek ekspresji ERBB1, ERBB2 (HER2) i ERBB4.

Na podstawie ekspozycji w stanie równowagi neratynib zapewnia większość aktywności farmakologicznej (73%), z czego 20% zapewnia ekspozycja na M6, 6% zapewnia M3, a nieistotny udział (<1%) z AUC M7 i M11.

Eliminacja

Po podaniu pojedynczej dawki neratynibu średni pozorny okres półtrwania neratynibu w osoczu pacjentów wynosił 17 godzin.

Główną drogą wydalania neratynibu jest kał.

Po podaniu pojedynczej znakowanej izotopowo dawki 240 mg neratynibu w postaci roztworu do stosowania doustnego 95,5% i 0,96% podanej dawki zostało wydalone odpowiednio w kale i moczu.

Wydalanie było szybkie i kompletne, przy czym większość dawki została wydalona z kałem w ciągu 48 godzin, a 96,5% całej radioaktywnej substancji zostało wydalone po 8 dniach.

Neratynib w postaci niezmienionej był związkiem najbardziej licznie występującym w kale; stanowił 62,1% całkowitej dawki stwierdzonej w kale. Metabolitami najliczniej występującymi w kale były M6 (19,7% podanej dawki), a następnie M2, M3 i M7, wszystkie poniżej 10% podanej dawki.

Interakcje z innymi produktami leczniczymi

Wpływ induktorów CYP3A4/Pgp na neratynib

Po stosowaniu 240 mg neratynibu w skojarzeniu z wielokrotnymi dawkami 600 mg ryfampicyny, która jest silnym induktorem CYP3A4/Pgp, poziom narażenia na neratynib uległ istotnemu zmniejszeniu o 76% i 87% odpowiednio dla $C_{\max}$ i AUC w porównaniu do neratynibu podawanego w monoterapii (patrz punkty 4.3 i 4.5).

Wpływ inhibitorów CYP3A4/Pgp na neratynib

Jednoczesne zastosowanie pojedynczej dawki doustnej 240 mg neratynibu w obecności ketokonazolu (400 mg raz na dobę przez 5 dni), który jest silnym inhibitorem CYP3A4/Pgp, zwiększało poziom narażenia ogólnoustrojowego. Zaobserwowano 3,2-krotny wzrost $C_{\max}$ neratynibu oraz 4,8-krotny wzrost AUC w porównaniu do neratynibu podawanego w monoterapii.

Prognozy oparte na modelach sugerują, że jednoczesne zastosowanie pojedynczej dawki doustnej 240 mg neratynibu w obecności flukonazolu (200 mg raz na dobę przez 8 dni), który jest umiarkowanym inhibitorem CYP3A4, zwiększa poziom narażenia ogólnoustrojowego (1,3-krotny wzrost $C_{\max}$ neratynibu oraz 1,7-krotny wzrost AUC) w porównaniu do neratynibu podawanego w monoterapii.

Prognozy oparte na modelach sugerują, że jednoczesne zastosowanie pojedynczej dawki doustnej 240 mg neratynibu w obecności werapamilu (120 mg dwa razy na dobę przez 8 dni), który jest umiarkowanym inhibitorem CYP3A4/Pgp, zwiększa poziom narażenia ogólnoustrojowego (3,0-krotny wzrost $C_{\max}$ neratynibu oraz 4,0-krotny wzrost AUC) w porównaniu do neratynibu podawanego w monoterapii (patrz punkty 4.2, 4.4 i 4.5).

Wpływ substancji zmieniających pH soku żołądkowego na neratynib

Jednoczesne podanie lanzoprazolu lub ranitydyny (1x300 mg) z pojedynczą dawką neratynibu 240 mg u zdrowych ochotników powodowało zmniejszenie narażenia na neratynib odpowiednio o 70% i 50%. Wpływ ranitydyny na AUC neratynibu zmniejszono o około 25% poprzez podanie ranitydyny w dawce podzielonej (2x150 mg) 2 godziny po podaniu neratynibu (patrz punkty 4.2, 4.4 i 4.5).

Wpływ innych substancji na neratynib

Nie zaobserwowano wyraźnych klinicznych interakcji międzylekowych w przypadku jednoczesnego podawania neratynibu z kapecytabiną, paklitaksemem, trastuzumabem, winorelbina lub lekami stosowanymi do leczenia biegunki (loperamid) (patrz punkt 4.5).

Wpływ neratynibu na substraty CYP

Neratynib i jego metabolit M6 nie były silnymi bezpośrednimi inhibitorami enzymów CYP1A2, 2A6, 2B6, 2C8, 2C9, 2D6 i 3A4. Nie można jednak wykluczyć zależnego od czasu hamowania enzymów CYP3A4 i CYP2B6 przez neratynib i M6.

Neratynib nie powodował indukcji CYP1A2, 2B6, 2C9 ani 3A4.

Wpływ neratynibu na nośniki

Nie stwierdzono istotnego klinicznie hamowania aktywności ludzkiego nośnika BSEP *in vitro*, przy stwierdzonej wartości IC_{50} na poziomie $>10 \mu\text{M}$. Neratynib w stężeniu $10 \mu\text{M}$ wydaje się hamować nośnik białek oporności raka piersi (BCRP), co może być istotne klinicznie w odniesieniu do czynności jelit (patrz punkt 4.5).

W badaniach *in vitro* neratynib był inhibitorem białek nośnikowych glikoproteiny P (Pgp), co następnie potwierdzono w badaniu klinicznym. Wielokrotne dawki doustne neratynibu 240 mg zwiększały narażenie na digoksynę (wzrost $C_{\max}$ o 54% i AUC o 32%), nie mają jednak wpływu na klirens nerkowy (patrz punkty 4.4 i 4.5).

Neratynib nie wpływał hamująco na transportery wychwyty, OATP1B1*1a, OATP1B3, OAT1, OAT3 i OCT2, przy czym stwierdzone wartości IC_{50} wynosiły $>10 \mu M$. Neratynib wywołał aktywność inhibitorową w transporterze wychwyty OCT1 przy IC_{50} w stężeniu $2,9 \mu M$.

Szczególne grupy pacjentów

Zaburzenia czynności nerek

Nie przeprowadzono badań farmakokinetycznych u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek lub dializowanych. Na podstawie modelowania farmakokinetycznego populacji stwierdzono, że klirens kreatyniny nie wyjaśniał zmienności pomiędzy pacjentami, stąd nie zaleca się modyfikowania dawkowania u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek o nasileniu łagodnym do umiarkowanego (patrz punkty 4.2 i 4.4).

Zaburzenia czynności wątroby

Neratynib jest w znacznym stopniu metabolizowany w wątrobie. U pacjentów z ciężkimi zaburzeniami wątroby (Child-Pugh C) w wywiadzie, bez nowotworu, klirens neratynibu uległ zmniejszeniu o 36%, a poziom narażenia na neratynib uległ zwiększeniu około 3-krotnie w porównaniu do zdrowych ochotników (patrz punkty 4.2 i 4.3).

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Działania niepożądane, których nie obserwowano w badaniach klinicznych, a które występowały u zwierząt po narażeniu podobnym do występującego w warunkach klinicznych, i które mogą mieć znaczenie w praktyce klinicznej, były następujące:

Rakotwórczość, mutagenność

Lek Nerlynx nie wykazywał działania klastogennego ani mutagennego w standardowych badaniach genotoksyczności.

Metabolity neratynibu M3, M6, M7 i M11 były negatywne w standardowych badaniach genotoksyczności *in vitro*.

W 6-miesięcznym badaniu rakotwórczości u myszy transgenicznym Tg.rasH2 i szczurów dane zebrane z 2 lat nie wykazały potencjału rakotwórczego.

Działanie szkodliwe na rozrodczość

U królików nie zaobserwowano wpływu na kopulacje lub zdolność rozrodczą samic, ale zaobserwowano letalne działanie na zarodek i płód oraz występowanie anomalii morfologicznych płodu [np. wodogłowie (kopulasta głowa), rozszerzenie komór mózgu i niekształtne ciemniaczka przednie oraz powiększone ciemniaczka przednie i (lub) tylne] przy dawkach, które można uznać za klinicznie istotne.

Ocena ryzyka dla środowiska (ang. ERA, *Environmental Risk Assessment*)

Badania oceniające ryzyko dla środowiska wykazały, że neratynib ma udowodniony potencjał, aby trwale pozostawać, akumulować się w organizmach i być toksycznym dla środowiska naturalnego (patrz punkt 6.6).

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Rdzeń tabletki

Mannitol (E421)

Celuloza mikrokryształiczna

Krospowidon

Powidon

Krzemionka koloidalna bezwodna

Magnezu stearynian

Otoczka tabletki

Alkohol poliwinylowy

Tytanu dwutlenek (E 171)

Makrogol

Talk

Żelaza tlenek czerwony (E172)

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie dotyczy.

6.3 Okres ważności

3 lata.

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Należy starannie zamykać butelkę w celu ochrony przed wilgocią.

Niniejszy produkt leczniczy nie wymaga przechowywania w specjalnych warunkach.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Biała, okrągła butelka wykonana z polietylenu o dużej gęstości (HDPE), o pojemności 60 ml, z zamknięciem polipropylenowym zabezpieczonym przed otwarciem przez dziecko i wewnętrznym zabezpieczeniem z folii.

Każda butelka z tabletkami zawiera pojemnik z HDPE ze środkiem chroniącym przed wilgocią, zawierający 1 g żelu krzemionkowego.

Każda butelka zawiera 180 tabletek.

6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania

Ten produkt może stanowić zagrożenie dla środowiska naturalnego (patrz punkt 5.3).

Wszelkie niewykorzystane resztki produktu leczniczego lub jego odpady należy usunąć zgodnie z lokalnymi przepisami.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

PIERRE FABRE MEDICAMENT
Les Cauquillous
81500 Lavaur
Francja

8. NUMERY POZWOLEŃ NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/18/1311/001

9. DATA WYDANIA PIERWSZEGO POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU I DATA PRZEDŁUŻENIA POZWOLENIA

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 31 sierpnia 2018
Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 26. maja 2023

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO

Szczegółowe informacje o tym produkcie leczniczym są dostępne na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków <https://www.ema.europa.eu>

ANEKS II

- A. WYTWÓRCA ODPOWIEDZIALNY ZA ZWOLNIENIE SERII**
- B. WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE ZAOPATRZENIA I STOSOWANIA**
- C. INNE WARUNKI I WYMAGANIA DOTYCZĄCE DOPUSZCZENIA DO OBROTU**
- D. WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE BEZPIECZNEGO I SKUTECZNEGO STOSOWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO**

A. WYTWÓRCA ODPOWIEDZIALNY ZA ZWOLNIENIE SERII

Nazwa i adres wytwórcy odpowiedzialnego za zwolnienie serii

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

B. WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE ZAOPATRZENIA I STOSOWANIA

Produkt leczniczy wydawany na receptę do zastrzeżonego stosowania (patrz aneks I: Charakterystyka Produktu Leczniczego, punkt 4.2).

C. INNE WARUNKI I WYMAGANIA DOTYCZĄCE DOPUSZCZENIA DO OBROTU

- **Okresowy raport o bezpieczeństwie stosowania**

Wymagania do przedłożenia okresowych raportów o bezpieczeństwie stosowania tego produktu są określone w wykazie unijnych dat referencyjnych (wykaz EURD), o którym mowa w art. 107c ust. 7 dyrektywy 2001/83/WE i jego kolejnych aktualizacjach ogłaszanych na europejskiej stronie internetowej dotyczącej leków.

D. WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE BEZPIECZNEGO I SKUTECZNEGO STOSOWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO

- **Plan zarządzania ryzykiem (ang. Risk Management Plan, RMP)**

Podmiot odpowiedzialny podejmuje wymagane działania i interwencje z zakresu nadzoru nad bezpieczeństwem farmakoterapii wyszczególnione w RMP, przedstawionym w module 1.8.2 dokumentacji do pozwolenia na dopuszczenie do obrotu, i wszelkich jego kolejnych aktualizacjach.

Uaktualniony RMP należy przedstawiać:

- na żądanie Europejskiej Agencji Leków;
- w razie zmiany systemu zarządzania ryzykiem, zwłaszcza w wyniku uzyskania nowych informacji, które mogą istotnie wpłynąć na stosunek ryzyka do korzyści, lub w wyniku uzyskania istotnych informacji, dotyczących bezpieczeństwa stosowania produktu leczniczego lub odnoszących się do minimalizacji ryzyka.

- **Dodatkowe działania w celu minimalizacji ryzyka**

Przed wprowadzeniem produktu leczniczego Nerlynx do obrotu w każdym państwie członkowskim podmiot odpowiedzialny musi uzgodnić z właściwym organem krajowym zawartość i format materiałów szkoleniowych, w tym środki przekazu, sposoby dystrybucji oraz wszelkie inne aspekty programu.

Podmiot odpowiedzialny ma obowiązek zapewnić, że w każdym państwie członkowskim, w którym produkt leczniczy Nerlynx zostanie wprowadzony na rynek, wszystkie osoby należące do fachowego personelu medycznego, które będą przepisywać i (lub) wydawać produkt leczniczy Nerlynx, a także pacjenci i (lub) ich opiekunowie, którzy będą stosować produkt leczniczy Nerlynx, będą mieli dostęp do następujących materiałów szkoleniowych i (lub) otrzymają następujące materiały szkoleniowe:

- Materiały edukacyjne dla lekarza
- Przewodnik informacyjny dla pacjenta

Materiały szkoleniowe dla lekarza powinny zawierać:

- Charakterystykę Produktu Leczniczego;
- Informacje dla personelu medycznego
- Materiały edukacyjne dla pacjenta
- **Informacje dla personelu medycznego** powinny zawierać następujące kluczowe informacje:
 - Nazwa produktu, substancji czynnej i zatwierdzone wskazania do stosowania produktu
 - Informacje dotyczące bezpieczeństwa stosowania „Szkodliwy wpływ na układ pokarmowy (biegunka)” (np. stopień ciężkości, poziom nasilenia, częstość występowania, czas do wystąpienia pierwszych objawów, odwracalność działania niepożądanego w stosownych przypadkach).
 - Szczegółowe informacje o pacjentach wysokiego ryzyka pod kątem oceny bezpieczeństwa stosowania
 - Kluczowe informacje do przekazania w trakcie rozmowy z pacjentem o zapobieganiu i minimalizowaniu szkodliwego wpływu na układ pokarmowy poprzez odpowiednie monitorowanie i postępowanie:
 - leczenie profilaktyczne z zastosowaniem leków przeciwbiegunkowych
 - zmiany dotyczące sposobu odżywiania
 - dostosowanie dawki (z wytycznymi dotyczącymi dostosowywania dawek) lub przerwanie leczenia
 - Konieczność przekazania materiałów szkoleniowych pacjentkom i (lub) ich opiekunom po zakończeniu konsultacji.
 - Należy podkreślić konieczność zgłaszania działań niepożądanych

➤ **Materiały edukacyjne dla pacjenta:**

Pakiet informacyjny dla pacjenta powinien zawierać:

- Informację dla pacjenta;
- Przewodnik po leczeniu dla pacjenta i (lub) opiekuna
- Dziennik leczenia

Informacje dla pacjenta i (lub) opiekuna powinny zawierać następujące kluczowe informacje (w języku niefachowym)

- Nazwa produktu, substancji czynnej i zatwierdzone wskazania do stosowania produktu
- Informacje dotyczące szkodliwego wpływu na układ pokarmowy (biegunka) (np. należy wyszczególnić objawy (stopień ciężkości, poziom nasilenia, częstość występowania, czas do wystąpienia pierwszych objawów, czas trwania, zagrożenia i skutki))
- Kluczowe informacje dotyczące zapobiegania i minimalizowania szkodliwego wpływu na układ pokarmowy poprzez odpowiednie monitorowanie (na podstawie dziennika leczenia) i postępowanie:
 - leczenie profilaktyczne z zastosowaniem leków przeciwbiegunkowych
 - zmiany dotyczące sposobu odżywiania

- kiedy zawiadomić pracownika służby zdrowia oraz znaczenie takiego zawiadomienia dla dalszego dostosowania leczenia
- Należy podkreślić konieczność przeczytania ulotki dla pacjenta
- Należy podkreślić konieczność zgłaszania działań niepożądanych

ANEKS III

OZNAKOWANIE OPAKOWAŃ I ULOTKA INFORMACYJNA

A. OZNAKOWANIE OPAKOWAŃ

**INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH ORAZ
OPAKOWANIACH BEZPOŚREDNICH**

KARTON I BUTELKA

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Nerlynx, 40 mg, tabletki powlekane
neratynib

2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ(-YCH)

Każda tabletka powlekana zawiera maleinian neratynibu w ilości równoważnej 40 mg neratynibu.

3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH

4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA

180 tabletek

5. SPOSÓB I DROGA(-I) PODANIA

Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.
Podanie doustne.

**6. OSTRZEŻENIE DOTYCZĄCE PRZECHOWYWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO
W MIEJSCU NIEWIDOCZNYM I NIEDOSTĘPNYM DLA DZIECI**

Lek przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE

Nie należy połykać substancji wysuszającej.

8. TERMIN WAŻNOŚCI SERII

Karton :

Termin ważności (EXP)

Butelka:

EXP

9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA

Należy starannie zamykać butelkę w celu ochrony przed wilgocią.

10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI WŁAŚCIWE

Wszelkie niewykorzystane resztki produktu leczniczego lub jego odpady należy usunąć zgodnie z lokalnymi przepisami.

11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO

PIERRE FABRE MEDICAMENT
Les Cauquillous
81500 Lavaur
Francja

12. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/18/1311/001

13. NUMER SERII

Karton :
Nr serii (Lot)

Butelka:
Lot

14. OGÓLNA KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI

15. INSTRUKCJA UŻYCIA

16. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE’A

Karton :
nerlynx 40 mg

17. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – KOD 2D

Karton :
Obejmuje kod 2D będący nośnikiem niepowtarzalnego identyfikatora.

18. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – DANE CZYTELNE DLA CZŁOWIEKA

Karton :
PC
SN
NN

B. ULOTKA DLA PACJENTA

Ulotka dołączona do opakowania: informacja dla pacjenta

Nerlynx, 40 mg, tabletki powlekane neratynib

Należy uważnie zapoznać się z treścią ulotki przed zażyciem leku, ponieważ zawiera ona informacje ważne dla pacjenta.

- Należy zachować tę ulotkę, aby w razie potrzeby móc ją ponownie przeczytać.
- W razie jakichkolwiek wątpliwości należy zwrócić się do lekarza lub farmaceuty.
- Lek ten przepisano ściśle określonej osobie. Nie należy go przekazywać innym. Lek może zaszkodzić innej osobie, nawet jeśli objawy jej choroby są takie same.
- Jeśli u pacjenta wystąpią jakiekolwiek objawy niepożądane, w tym wszelkie objawy niewymienione w niniejszej ulotce, należy skonsultować się z lekarzem lub farmaceutą. Patrz punkt 4.

Spis treści ulotki

1. Co to jest lek Nerlynx i w jakim celu się go stosuje
2. Informacje ważne przed zastosowaniem leku Nerlynx
3. Jak przyjmować lek Nerlynx
4. Możliwe działania niepożądane
5. Jak przechowywać lek Nerlynx
6. Zawartość opakowania i inne informacje

1. Co to jest lek Nerlynx i w jakim celu się go stosuje

Co to jest lek Nerlynx

Lek Nerlynx zawiera substancję czynną neratynib. Należy do grupy leków zwanych inhibitorami kinazy tyrozynowej, stosowanych w celu blokowania komórek nowotworowych i leczenia raka piersi.

W jakim celu stosuje się lek Nerlynx

Lek Nerlynx jest stosowany u pacjentów z rakiem piersi we wczesnym stadium, u których:

- komórki nowotworowe cechują się obecnością dużej liczby receptorów hormonalnych, czyli jest to nowotwór HR-dodatni, i wykazują amplifikację genu/nadekspresję ludzkiego naskórkowego czynnika wzrostu, czyli jest to nowotwór HER2-dodatni oraz
- wcześniej zastosowano leczenie oparte na trastuzumabie, które zakończyło się mniej niż przed rokiem.

Receptor HER2 jest białkiem występującym na powierzchni komórek ciała. Umożliwia kontrolowanie wzrostu zdrowych komórek piersi. W przypadku raka piersi z amplifikacją genu/nadekspresją HER2, komórki nowotworowe mają zwiększoną liczbę receptorów HER2 na powierzchni. To przyspiesza podział i wzrost komórek rakowych.

Receptory hormonalne są również białkami wykazującymi ekspresję na powierzchni określonych tkanek. Estrogeny i progesteron wiążą się z tymi białkami i regulują aktywność komórkową. W nowotworze piersi HR-dodatnim podział i wzrost komórek guza może być stymulowany przez estrogeny i (lub) progesteron.

Przed zastosowaniem leku Nerlynx zostały wykonane badania pod kątem raka, aby stwierdzić, czy jest to rak HR-dodatni i rak z amplifikacją genu/nadekspresją HER2-dodatni. Konieczne jest również uprzednie leczenie oparte na trastuzumabie.

Jak działa lek Nerlynx

Lek Nerlynx blokuje receptory HER2 na komórkach rakowych. To umożliwia powstrzymanie podziału i wzrostu komórek.

2. Informacje ważne przed zastosowaniem leku Nerlynx

Kiedy nie przyjmować leku Nerlynx

- jeśli pacjent ma uczulenie na neratynib lub którykolwiek z pozostałych składników tego leku (wymienionych w punkcie 6),
- jeśli pacjent ma poważne problemy z wątrobą (klasyfikowane jako C wg skali Childa-Pugha),
- jeśli pacjent przyjmuje lek, który silnie indukuje enzymy wątrobowe (CYP3A4) i (lub) leki z grupy transporterów (P-gp), takie jak:
 - ryfampicyna (lek przeciwgruźliczy),
 - karbamazepina lub fenytoina (leki przeciwpadaczkowe),
 - dziurawiec zwyczajny (produkt roślinny o działaniu przeciwdepresyjnym).

Ostrzeżenia i środki ostrożności

Przed rozpoczęciem przyjmowania leku Nerlynx należy omówić to z lekarzem lub farmaceutą.

Przy rozpoczęciu leczenia lekiem Nerlynx należy przyjmować leki przeciwbiegunkowe.

Lek Nerlynx może wywołać biegunkę na wczesnym etapie leczenia. Może ona wystąpić więcej niż jeden raz. Należy przyjmować zalecone przez lekarza leki przeciwbiegunkowe, aby nie dopuścić do ciężkiej biegunki ani odwodnienia organizmu w trakcie leczenia lekiem Nerlynx. W przypadku wystąpienia biegunki konieczne może być wprowadzenie zmian w diecie (w tym dostosowanie ilości przyjmowanych płynów) oraz odpowiednia modyfikacja dawki leku Nerlynx.

Badania i kontrole pod kątem problemów z wątrobą

Lek Nerlynx może wpływać na czynność wątroby - zmiany można stwierdzić na podstawie wyników badań krwi. Lekarz zaleci wykonanie badań krwi przed rozpoczęciem oraz w trakcie leczenia lekiem Nerlynx. Lekarz przerwie leczenie lekiem Nerlynx w przypadku stwierdzenia poważnych problemów na podstawie wyników testów wątrobowych.

Lekarz będzie ściśle kontrolował stan pacjenta w przypadku:

- zaburzeń czynności nerek,
- przewlekłych zaburzeń żołądkowo-jelitowych,
- zaburzeń czynności serca występujących obecnie lub choroby serca przebytej w przeszłości,
- zaburzeń skóry i tkanki podskórnej.

Pacjenci w podeszłym wieku

Lekarz będzie ściśle kontrolował stan pacjentów w wieku 65 lat i starszych.

Dzieci i młodzież

Nie stosować u dzieci i młodzieży w wieku do 18 lat. Bezpieczeństwo stosowania leku Nerlynx i jego skuteczność nie były badane w tej grupie wiekowej.

Lek Nerlynx a inne leki

Należy powiedzieć lekarzowi lub farmaceucie o wszystkich lekach przyjmowanych obecnie lub ostatnio, a także o lekach, które pacjent planuje przyjmować. Skuteczność i (lub) bezpieczeństwo stosowania leku Nerlynx i (lub) innych leków może zmienić się, jeśli są one jednocześnie przyjmowane. Wynika to z tego, że lek Nerlynx może wpływać na działanie innych leków. Niektóre inne leki również mogą wpływać na działanie leku Nerlynx.

W niektórych przypadkach lekarz może modyfikować dawkę lub uważnie monitorować stan pacjenta.

W szczególności należy powiedzieć lekarzowi lub farmaceucie, jeśli pacjent przyjmuje którykolwiek z następujących leków:

- ryfampicyna - lek na gruźlicę
- karbamazepina, fenobarbital, fenytoina lub prymidon - leki przeciwdrgawkowe
- ziele dziurawca zwyczajnego - produkt ziołowy stosowany w leczeniu depresji
- ketokonazol, worykonazol, itraconazol lub flukonazol - leki stosowane w zakażeniach grzybiczych

- erytromycyna, klarytromycyna, troleandomycyna lub cyprofloksacyna - leki stosowane w zakażeniach bakteryjnych
- inhibitory proteazy (takie jak rytonawir, lopinawir, sakwinawir, nelfinawir, atazanawir, indynawir, efawirenz, etrawiryna) lub lek stosowany w skojarzeniu z lekami przeciwwirusowymi w leczeniu zakażenia HIV (kobicystat) - leki przeciwwirusowe
- nefazodon - lek stosowany w leczeniu depresji
- diltiazem lub werapamil - leki stosowane w nadciśnieniu i bólu w klatce piersiowej
- bozentan – lek stosowany w przypadku wysokiego ciśnienia w tętnicy płucnej
- dabigatran lub digoksyna - leki na problemy z sercem
- lek z grupy statyn (np. rozuwastatyna) - lek stosowany w leczeniu wysokiego stężenia cholesterolu we krwi
- irynotekan - lek stosowany w nowotworach jelita grubego
- sulfasalazyna – lek przeciwzapalny stosowany w chorobach jelit
- cyklosporyna, ewerolimus, syrolimus i takrolimus – leki hamujące czynność układu odpornościowego
- fluwoksamina – lek stosowany w stanach depresyjnych i zaburzeniu obsesyjno-kompulsyjnym
- leki na problemy żołądkowe:
 - inhibitory pompy protonowej (takie jak lanzoprazol, omeprazol) nie są zalecane
 - antagoniści receptora H_2 (jak np. ranitydyna). Lek Nerlynx należy przyjmować co najmniej 2 godziny przed lub 10 godzin po podaniu antagonisty receptora H_2
 - leki zobojętniające kwas solny w żołądku - dawkę tych leków i leku Nerlynx należy przyjąć w odstępie co najmniej 3 godzin.

Jeśli którekolwiek z powyższych stwierdzeń dotyczy pacjenta lub jeśli pacjent nie jest pewien, czy którekolwiek z tych stwierdzeń go dotyczy, należy powiedzieć o tym lekarzowi lub farmaceutce przed zastosowaniem leku Nerlynx.

Stosowanie leku Nerlynx z jedzeniem i piciem

W trakcie leczenia lekiem Nerlynx nie należy spożywać grejpfrutów ani granatów – nie należy jeść owoców, pić soku ani przyjmować suplementów, które mogą je zawierać, ponieważ owoce te mogą wchodzić w interakcje z lekiem Nerlynx oraz wpływać na jego działanie.

Ciąża

Jeśli pacjentka jest w ciąży, lekarz oceni potencjalne korzyści dla pacjentki oraz ryzyko dla płodu przed podaniem leku. Jeśli pacjentka zajdzie w ciążę w trakcie leczenia lekiem Nerlynx, lekarz oceni potencjalne korzyści dla pacjentki oraz ryzyko dla płodu związane z kontynuowaniem leczenia.

Antykoncepcja

Kobiety zdolne do zajścia w ciążę muszą stosować skuteczne metody antykoncepcji, w tym metody barierowe:

- w trakcie stosowania leku Nerlynx oraz
- przez jeden miesiąc po zakończeniu leczenia.

Mężczyźni powinni stosować skuteczne metody barierowe antykoncepcji, np. prezerwatywy:

- w trakcie stosowania leku Nerlynx oraz
- przez trzy miesiące po zakończeniu leczenia.

Karmienie piersią

Jeżeli pacjentka karmi piersią lub planuje rozpocząć karmienie piersią, należy o tym powiedzieć lekarzowi przed rozpoczęciem leczenia lekiem Nerlynx, ponieważ nie wiadomo, czy niewielkie ilości tego leku mogą przenikać do mleka. Lekarz omówi z pacjentką korzyści i zagrożenia związane z przyjmowaniem leku Nerlynx.

Prowadzenie pojazdów i obsługiwanie maszyn

Produkt leczniczy Nerlynx wywiera niewielki wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn. Działania niepożądane leku Nerlynx (np. odwodnienie organizmu

i zawroty głowy wskutek biegunki, uczucie zmęczenia i omdlenia) mogą mieć niekorzystny wpływ na wykonywanie czynności wymagających osądu, umiejętności motorycznych lub poznawczych (kognitywnych).

3. Jak przyjmować lek Nerlynx

Ten lek należy zawsze przyjmować zgodnie z zaleceniami lekarza. W razie wątpliwości należy skonsultować się z lekarzem lub farmaceutą.

Jaką dawkę leku Nerlynx stosować

Zalecana dawka leku Nerlynx to 6 tabletek raz na dobę (łącznie 240 mg).

- Tabletki należy przyjmować z jedzeniem. Nie rozkruszać ich ani nie rozpuszczać.
- Tabletki należy zawsze przyjmować mniej więcej o tej samej porze dnia, najlepiej rano, popijając wodą.

Pełny cykl leczenia wynosi jeden rok.

Jeśli u pacjenta wystąpią działania niepożądane, lekarz może dostosować dawkę leku albo przerwać leczenie na jakiś czas lub na stałe.

Przy rozpoczęciu leczenia lekiem Nerlynx należy przyjmować leki przeciwbiegunkowe

Lek Nerlynx może wywołać biegunkę na wczesnym etapie leczenia, jeśli pacjent nie przyjmuje leków przeciwbiegunkowych w celu niedopuszczenia do biegunki lub zmniejszenia jej nasilenia. Biegunka zazwyczaj występuje na wczesnym etapie leczenia lekiem Nerlynx, może mieć ciężki przebieg i nawracać, powodując odwodnienie organizmu. Lekarz udzieli wskazówek, jak należy dostosować dietę i przyjmowanie płynów.

- Leki przeciwbiegunkowe przepisane przez lekarza należy zacząć przyjmować wraz z pierwszą dawką leku Nerlynx.
- Lekarz poinformuje pacjenta, jak przyjmować leki przeciwbiegunkowe.
- Przyjmowanie leków przeciwbiegunkowych należy kontynuować przez pierwszy miesiąc lub pierwsze dwa miesiące stosowania leku Nerlynx. Lekarz poinformuje pacjenta, czy należy kontynuować przyjmowanie leków przeciwbiegunkowych po pierwszych dwóch miesiącach w celu opanowania biegunki.
- Lekarz również poinformuje pacjenta, jeśli konieczna będzie zmiana dawki leku Nerlynx ze względu na wystąpienie biegunki.

W razie przyjęcia większej dawki leku Nerlynx niż zalecana należy niezwłocznie zgłosić się do lekarza lub szpitala. Należy zabrać ze sobą opakowanie leku.

Niektóre działania niepożądane związane z przyjęciem większej dawki leku Nerlynx niż zalecana obejmują: biegunkę, nudności, wymioty i odwodnienie organizmu.

Pominięcie przyjęcia leku Nerlynx

- W przypadku pominięcia dawki należy poczekać do następnego dnia z przyjęciem kolejnej dawki.
- Nie należy stosować dawki podwójnej w celu uzupełnienia pominiętej dawki.

Przerwanie przyjmowania leku Nerlynx

- Nie wolno przerywać przyjmowania leku Nerlynx bez skonsultowania się z lekarzem.

W razie jakichkolwiek dalszych wątpliwości związanych ze stosowaniem tego leku należy zwrócić się do lekarza lub farmaceuty.

4. **Możliwe działania niepożądane**

Jak każdy lek, lek ten może powodować działania niepożądane, chociaż nie u każdego one wystąpią. W trakcie przyjmowania leku mogą wystąpić następujące działania niepożądane:

Biegunka

Lek Nerlynx może wywołać biegunkę (zwiększona liczba wypróżnień w ciągu doby i (lub) zmiana konsystencji stolca) na wczesnym etapie leczenia, jeśli pacjent nie stosuje leków przeciwbiegunkowych w celu niedopuszczenia do wystąpienia biegunki lub zmniejszenia jej nasilenia. Biegunka może być ciężka i może dojść do odwodnienia organizmu. Więcej informacji o lekach przeciwbiegunkowych, które należy przyjmować razem z lekiem Nerlynx - patrz punkt 3.

Należy poinformować lekarza, jeżeli:

- występuje biegunka, która nie ustępuje – może on doradzić, jak postępować, aby opanować biegunkę.
- występują zawroty głowy lub osłabienie spowodowane biegunką. Jeśli skonsultowanie z lekarzem jest niemożliwe, należy niezwłocznie zgłosić się do szpitala.

Zaburzenia czynności wątroby

Lek Nerlynx może wpływać na czynność wątroby - zmiany można stwierdzić na podstawie wyników badań krwi. U pacjenta mogą wystąpić objawy problemów z wątrobą [np. zażółcenie skóry i (lub) białkówki oczu, ciemny kolor moczu lub stolce jasnego koloru]. Lekarz zaleci wykonanie badań krwi przed rozpoczęciem oraz w trakcie leczenia lekiem Nerlynx. Lekarz przerwie leczenie lekiem Nerlynx w przypadku stwierdzenia poważnych problemów na podstawie wyników testów wątrobowych.

Inne działania niepożądane

Jeśli wystąpią jakiegokolwiek następujące objawy niepożądane, należy powiedzieć o tym lekarzowi lub farmaceutce:

Bardzo częste (mogą występować u więcej niż 1 osoby na 10):

- biegunka
- ból brzucha, nudności, wymioty, zmniejszony apetyt
- zapalenie błony śluzowej jamy ustnej, w tym pęcherze lub wrzody w ustach
- wysypka
- skurcze mięśni lub kurcze
- uczucie silnego zmęczenia

Częste (mogą występować u maksymalnie 1 osoby na 10):

- uczucie pieczenia w czasie oddawania moczu, częste i nagłe parcie na pęcherz (mogą być objawami infekcji dróg moczowych)
- odwodnienie
- omdlenia
- krwawienie z nosa
- łagodny rozstrój żołądka (wzdęcia, niestrawność)
- suchość w ustach
- zmiany w wynikach testów wątrobowych we krwi (zwiększenie aktywności enzymów o nazwie aminotransferaza alaninowa i aminotransferaza asparaginianowa)
- problemy z paznokciami, w tym rozdawanie się lub zmiana koloru paznokci
- sucha skóra, w tym popękana skóra
- zmiany w wynikach badań czynnościowych nerek
- zmniejszenie masy ciała

Niezbyt częste (mogą występować u maksymalnie 1 osoby na 100):

- niewydolność nerek
- zmiany w wynikach testów wątrobowych (tzn. zwiększenie stężenia bilirubiny we krwi)

Jeśli wystąpią jakiegokolwiek następujące objawy niepożądane, należy powiedzieć o tym lekarzowi lub farmaceutce.

Zgłaszanie działań niepożądanych

Jeśli wystąpią jakiegokolwiek objawy niepożądane, które zdaniem pacjenta mogą być związane z chemioterapią, w tym wszelkie możliwe objawy niepożądane niewymienione w ulotce, należy powiedzieć o tym lekarzowi. Działania niepożądane można zgłaszać bezpośrednio do krajowego systemu zgłaszania wymienionego w załączniku V. Dzięki zgłaszaniu działań niepożądanych można będzie zgromadzić więcej informacji na temat bezpieczeństwa stosowania leku.

5. Jak przechowywać lek Nerlynx

Lek należy przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

Nie stosować tego leku po upływie terminu ważności zamieszczonego na butelce i pudełku po EXP. Termin ważności oznacza ostatni dzień podanego miesiąca.

Niniejszy produkt leczniczy nie wymaga przechowywania w specjalnych warunkach. Należy starannie zamykać butelkę w celu ochrony przed wilgocią.

Nie należy stosować leku Nerlynx w przypadku zaobserwowania oznak uszkodzenia opakowania lub jakichkolwiek oznak manipulacji (np. pęknięte zabezpieczenie wewnętrzne).

Leków nie należy wyrzucać do kanalizacji ani domowych pojemników na odpadki. Należy zapytać farmaceutę, jak pozbyć się leków, których się już nie używa. Takie postępowanie pomoże chronić środowisko.

6. Zawartość opakowania i inne informacje

Co zawiera lek Nerlynx

- Substancją czynną leku jest neratynib. Każda tabletką powlekana zawiera neratynibu maleinian w ilości równoważnej 40 mg neratynibu.
- Pozostałe składniki:
 - Rdzeń tabletki: mannitol (E421), celuloza mikrokrystaliczna, krospowidon, powidon, krzemionka koloidalna bezwodna, magnezu stearynian.
 - Otoczka tabletki: alkohol poliwinylowy, tytanu dwutlenek (E171), makrogol, talk, żelaza tlenek czerwony (E172).

Jak wygląda lek Nerlynx i co zawiera opakowanie

Tabletki powlekane są czerwone i owalne, z napisem W104 wytłoczonym po jednej stronie i gładkie po drugiej stronie.

Tabletki powlekane leku Nerlynx są pakowane w białe, okrągłe butelki wykonane z polietylenu o dużej gęstości (HDPE) z polipropylenowym zamknięciem zabezpieczonym przed dostępem dzieci. Butelka posiada zabezpieczenie wewnętrzne chroniące przed manipulacją. Każda butelka zawiera 180 tabletek powlekanych.

Każda butelka z tabletkami zawiera pojemnik z HDPE ze środkiem chroniącym przed wilgocią, zawierający 1 g żelu krzemionkowego. Nie należy połykać substancji wysuszającej. Pojemnik należy pozostawić w butelce.

Podmiot odpowiedzialny
PIERRE FABRE MEDICAMENT

Les Cauquillous
81500 Lavaur
Francja

Wytwórca

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

Data ostatniej aktualizacji ulotki: MM/RRRR.

Inne źródła informacji

Szczegółowe informacje o tym leku znajdują się na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków
<https://www.ema.europa.eu>.
