

PRILOGA I
POVZETEK GLAVNIH ZNAČILNOSTI ZDRAVILA

1. IME ZDRAVILA

Nerlynx 40 mg filmsko obložene tablete

2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

Ena filmsko obložena tableta vsebuje neratinibijev maleat v količini, ki ustreza 40 mg neratiniba.

Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

3. FARMACEVTSKA OBLIKA

filmsko obložena tableta

Ovalna, rdeča filmsko obložena tableta z oznako W104, vtisnjeno na eni strani. Tableta meri 10,5 x 4,3 mm, njena debelina pa je 3,1 mm.

4. KLINIČNI PODATKI

4.1 Terapevtske indikacije

Zdravilo Nerlynx je indicirano za podaljšano adjuvantno zdravljenje odraslih bolnikov z rakom dojke v zgodnji fazi, pri katerem so prisotni hormonski receptorji oziroma je prekomerno izražen/pomnožen HER2, in ki so adjuvantno terapijo s trastuzumabom zaključili pred manj kot enim letom.

4.2 Odmerjanje in način uporabe

Zdravljenje z zdravilom Nerlynx mora uvesti in nadzorovati zdravnik, ki ima izkušnje z uporabo zdravil za zdravljenje raka.

Odmerjanje

Priporočeni odmerek zdravila Nerlynx je 240 mg (šest 40-miligramskih tablet), ki se jemljejo peroralno enkrat dnevno neprekinjeno eno leto. Zdravilo Nerlynx je treba jemati skupaj s hrano, po možnosti zjutraj. Bolniki morajo zdravljenje začeti v enem letu po zaključku terapije s trastuzumabom.

Prilagoditve odmerka pri neželenih učinkih

Prilagoditev odmerka zdravila Nerlynx je priporočena na podlagi varnosti za posameznika in njegove sposobnosti prenašanja zdravila. Za obvladovanje nekaterih neželenih učinkov bo morda treba prekiniti odmerjanje in/ali zmanjšati odmerek, kot je prikazano v preglednicah 1, 2, 3 in 4.

Dajanje zdravila Nerlynx je treba ukiniti pri bolnikih:

- pri katerih se stanje zaradi toksičnosti, povezane z zdravljenjem, ne izboljša na stopnjo od 0 do 1;
- pri katerih obstajajo toksičnosti, zaradi katerih je treba zdravljenje odložiti za > 3 tedne, ali
- ki ne prenašajo odmerka 120 mg dnevno.

Prilagoditev odmerka je lahko potrebna tudi zaradi drugih kliničnih stanj, kot je klinično indicirano (npr. toksičnosti, ki jih ni mogoče prenašati, nenehni neželeni učinki stopnje 2 itd.).

Preglednica 1: Prilagoditve odmerka zdravila Nerlynx pri neželenih učinkih

Velikost odmerka	Odmerek zdravila Nerlynx
Priporočeni začetni odmerek	240 mg dnevno
Prvo zmanjšanje odmerka	200 mg dnevno
Drugo zmanjšanje odmerka	160 mg dnevno
Tretje zmanjšanje odmerka	120 mg dnevno

Preglednica 2: Prilagoditev in določanje odmerka zdravila Nerlynx – splošne toksičnosti*

Resnost toksičnosti [†]	Ukrepanje
Stopnja 3	Prekinite dajanje zdravila Nerlynx, dokler v treh tednih po prekinitvi zdravljenja ne nastopi izboljšanje na stopnjo ≤ 1 ali izhodiščno stopnjo. Nato zdravilo Nerlynx znova začnite dajati v naslednji zmanjšani velikosti odmerka. Če se toksičnost stopnje 3 ne izboljša v treh tednih, dajanje zdravila Nerlynx trajno ukinite.
Stopnja 4	Trajno ukinite dajanje zdravila Nerlynx.

* Za obvladovanje driske in hepatotoksičnosti glejte preglednici 3 in 4.

[†] Po CTCAE, različica 4.0.

Prilagoditve odmerka pri driski

Za obvladovanje driske je treba pravilno uporabiti zdravilo proti driski, uvesti spremembe prehrane in ustrezno prilagoditi odmerek zdravila Nerlynx. Smernice za prilagoditev odmerkov zdravila Nerlynx pri stanju z drisko so prikazane v preglednici 3.

Preglednica 3: Prilagoditve odmerka pri driski

Resnost driske*	Ukrepanje
- Driska stopnje 1 (povečanje za < 4 odvajanja dnevno glede na izhodišče). - Driska stopnje 2 (povečanje za 4-6 odvajanj dnevno glede na izhodišče), ki traja < 5 dni. - Driska stopnje 3 (povečanje za ≥ 7 odvajanj dnevno glede na izhodišče; inkontinenca; indicirana hospitalizacija; omejena zmožnost vsakodnevne skrbi zase), ki traja ≤ 2 dni.	- Prilagodite zdravljenje driske. - Spremembe prehrane. - Za preprečevanje dehidracije je treba dnevno vnesti ~ 2 l/dan tekočine. - Ko se dogodek izboljša na stopnjo ≤ 1 ali na izhodiščno stopnjo, pri vsakem naslednjem dajanju zdravila Nerlynx razmislite o ponovnem začetku profilakse driske, če je to smiselno (glejte poglavje 4.4).
- Vsaka stopnja s kompliciranimi značilnostmi[†]. - Driska stopnje 2, ki traja pet ali več dni[‡]. - Driska stopnje 3, ki traja od dva dni do tri tedne[‡].	- Prekinite zdravljenje z zdravilom Nerlynx. - Spremembe prehrane. - Za preprečevanje dehidracije je treba dnevno vnesti ~ 2 l/dan tekočine. - Če se driska v enem tednu ali prej izboljša na stopnjo ≤ 1, znova začnite dajati zdravilo Nerlynx v enakem odmerku. - Če se driska na stopnjo ≤ 1 izboljša po več kot enem tednu, znova začnite dajati zdravilo Nerlynx v zmanjšanjem odmerku (glejte preglednico 1). - Ko se dogodek izboljša na stopnjo ≤ 1, ali izhodiščno stopnjo, pri vsakem naslednjem dajanju zdravila Nerlynx razmislite o ponovnem začetku profilakse driske, če je to smiselno (glejte poglavje 4.4). - Če je driska stopnje 3 prisotna več kot tri tedne, dajanje zdravila Nerlynx trajno ukinite.

Resnost driske*	Ukrepanje
Driska stopnje 4 (smrtno nevarne posledice; indicirano je nujno posredovanje).	Trajno ukinite dajanje zdravila Nerlynx.
Pri odmerku 120 mg dnevno se znova pojavi driska stopnje 2 ali višje.	Trajno ukinite dajanje zdravila Nerlynx.

* Po CTCAE, različica 4.0.

† Med komplicirane značilnosti spadajo dehidracija, zvišana telesna temperatura, hipotenzija, odpoved ledvic ali nevtropenija stopnje 3 ali 4.

‡ Kljub optimalnemu medicinskemu zdravljenju.

Prilagoditve odmerka pri hepatotoksičnosti

Smernice za prilagoditev odmerka zdravila Nerlynx pri jetrni toksičnosti so prikazane v preglednici 4 (glejte poglavje 4.4.)

Preglednica 4: Prilagoditve odmerka pri hepatotoksičnosti

Resnost hepatotoksičnosti*	Ukrepanje
- ALT stopnje 3 (> 5–20 x ULN) ALI - bilirubin stopnje 3 (> 3–10 x ULN)	- Prekinite dajanje zdravila Nerlynx, dokler se stanje ne izboljša na stopnjo ≤ 1. - Ocenite druge možne vzroke. - Če se izboljšanje na stopnjo ≤ 1 pojavi v treh tednih, znova začnite dajati zdravilo Nerlynx v naslednji zmanjšani velikosti odmerka. Če se kljub zmanjšanju odmerka spet pojavi ALT ali bilirubin stopnje 3, trajno ukinite dajanje zdravila Nerlynx. - Če je hepatotoksičnost stopnje 3 prisotna več kot 3 tedne, dajanje zdravila Nerlynx trajno ukinite.
- ALT stopnje 4 (> 20 x ULN) ALI - bilirubin stopnje 4 (> 10 x ULN)	- Trajno ukinite dajanje zdravila Nerlynx. - Ocenite druge možne vzroke.

ULN = zgornja meja normalnih vrednosti; ALT = alanin–aminotransferaza

* Po CTCAE, različica 4.0.

Izpuščeni odmerki

Izpuščeni odmerki se ne smejo nadomeščati in zdravljenje se mora nadaljevati z naslednjim načrtovanim dnevnim odmerkom (glejte poglavje 4.9).

Grenivka in granatno jabolko

Sočasno dajanje neratiniba z grenivko ali granatnim jabolkom/grenivkinim sokom ali sokom granatnega jabolka ni priporočljivo (glejte poglavji 4.4 in 4.5).

Uporaba zaviralcev CYP3A4/P-gp

Če se zaviralcu ni mogoče izogniti, zmanjšajte odmerek zdravila Nerlynx:

- na 40 mg (ena 40-miligramska tableta), ki se jemlje enkrat dnevno z močnim zaviralcem CYP3A4/P-gp;
 - na 40 mg (ena tableta), ki se jemlje enkrat dnevno z zmernim zaviralcem CYP3A4/P-gp.
- Če bolnik odmerek dobro prenaša, ga za vsaj 1 teden povečajte na 80 mg, nato za vsaj 1 teden na 120 mg in na največji dnevni odmerek 160 mg. Bolnika je treba skrbno spremljati, zlasti učinke na prebavila, kar vključuje drisko in hepatotoksičnost.

Po prekinitvi jemanja močnega ali zmernega zaviralca CYP3A4/P-gp znova začnite dajati prejšnji odmerek zdravila Nerlynx 240 mg (glejte poglavja 4.4, 4.5 in 5.2).

Antagonisti receptorja H₂ in antacidi

Pri uporabi antagonistov receptorja H₂ je treba zdravilo Nerlynx vzeti vsaj 2 uri pred zaužitjem oziroma 10 ur po zaužitju antagonista receptorja H₂. Med jemanjem odmerkov zdravila Nerlynx in antacidov naj pretečejo vsaj 3 ure (glejte poglavja 4.4, 4.5 in 5.2).

Posebne populacije

Bolniki z okvaro ledvic

Pri bolnikih z manjšo do zmerno okvaro ledvic odmerka ni treba prilagoditi. Zdravilo Nerlynx ni bilo preučeno pri bolnikih s hudo okvaro ledvic, vključno z bolniki na dializi. Zdravljenje bolnikov s hudo okvaro ledvic ali bolnikov na dializi ni priporočljivo (glejte poglavje 5.2).

Bolniki z okvaro jeter

Pri bolnikih z okvaro jeter stopnje A ali B po Child-Pughovi klasifikaciji (manjšo do zmerno okvaro jeter) odmerka ni treba prilagoditi (glejte poglavje 5.2).

Starejši bolniki

Prilagajanje odmerka ni potrebno. Ni podatkov o bolnikih, starih ≥ 85 let.

Pediatrična populacija

Zdravilo Nerlynx ni namenjeno za uporabo pri pediatrični populaciji za indikacijo raka dojke.

Način uporabe

Zdravilo Nerlynx je namenjeno peroralni uporabi. Tablete je treba pogoltniti cele, po možnosti z vodo, in se jih ne sme drobiti ali raztapljati. Tablete je treba vzeti skupaj s hrano, po možnosti zjutraj (glejte poglavje 5.2).

4.3 Kontraindikacije

Preobčutljivost za učinkovino ali katero koli pomožno snov, navedeno v poglavju 6.1.

Sočasno dajanje z naslednjimi zdravili, ki so močni induktorji izoforme CYP3A4/P-gp citokroma P450, kot so (glejte poglavji 4.5 in 5.2):

- karbamazepin, fenitoin (zdravila proti epilepsiji);
- šentjanževka (*Hypericum perforatum*) (zdravilo rastlinskega izvora);
- rifampicin (antimikobakterijsko zdravilo).

Huda okvara jeter (stopnje C po Child-Pughovi klasifikaciji) (glejte poglavje 5.2).

4.4 Posebna opozorila in previdnostni ukrepi

Driska

Med zdravljenjem z zdravilom Nerlynx so poročali o driski (glejte poglavji 4.2 in 4.8). Driska je lahko huda in povezana z dehidracijo.

V splošnem se driska med zdravljenjem z zdravilom Nerlynx pojavi zgodaj, v prvem ali drugem tednu zdravljenja, in se lahko ponavlja.

Bolniki morajo pri prvem odmerku zdravila Nerlynx dobiti navodila za začetek profilaktičnega zdravljenja z zdravilom za zdravljenje driske, v prvih dveh mesecih zdravljenja z zdravilom Nerlynx pa morajo jemati redne odmerke zdravila za zdravljenje driske, pri čemer naj bo odmerek tak, da bodo dnevno odvajali enkrat do dvakrat.

Starejši bolniki

Tveganje za ledvično okvaro in dehidracijo, ki sta lahko zapleta pri driski, je pri starejših (starih ≥ 65 let) večje in te bolnike je treba skrbno spremljati.

Bolniki z resno kronično boleznijo prebavil

Bolniki z resno kronično boleznijo prebavil, pri katerih je driska glavni simptom, niso bili vključeni v osrednjo študijo in jih je treba skrbno spremljati.

Okvara ledvic

Če bolniki z okvaro ledvic dobijo drisko, je tveganje za zaplete zaradi dehidracije pri njih večje in te bolnike je treba skrbno spremljati (glejte poglavji 4.2 in 5.2).

Delovanje jeter

Pri bolnikih, zdravljenih z zdravilom Nerlynx, so poročali o hepatotoksičnosti. Med zdravljenjem ali kot je klinično indicirano, je treba v prvem tednu, nato pa prve tri mesece mesečno in nato vsakih šest tednov opraviti teste delovanja jeter, vključno s spremljanjem alanin-aminotransferaze (ALT), aspartat-aminotransferaze (AST) in celokupnega bilirubina (glejte poglavje 4.2).

Pri bolnikih z drisko stopnje ≥ 3 , ki potrebujejo intravensko nadomeščanje tekočine ali ki kažejo kakršne koli znake hepatotoksičnosti, kot so večja utrujenost, navzea, bruhanje, zlatenica, bolečina ali občutljivost v desnem zgornjem kvadrantu, zvišana telesna temperatura, izpuščaj ali eozinofilija, je treba oceniti spremembe testov delovanja jeter. Med ocenjevanjem hepatotoksičnosti je treba zbrati tudi podatke o frakcioniranem bilirubinu in protrombinskem času.

Delovanje levega prekata

Z zaviranjem HER2 je povezana okvara levega prekata. Zdravila Nerlynx niso preučevali pri bolnikih, pri katerih je bila iztisna frakcija levega prekata (LVEF) nižja od najnižje normalne meje, ali pri bolnikih z anamnezo hudih težav s srcem. Pri bolnikih, pri katerih so znani dejavniki tveganja za srce, spremljajte delovanje srca, vključno z oceno LVEF, kot je klinično indicirano.

Zaviralci protonske črpalke, antagonisti receptorja H_2 in antacidi

Zdravljenja, pri katerih se poviša pH v prebavilih, lahko zmanjšajo absorpcijo neratiniba, s čimer se zmanjša sistemska izpostavljenost. Sočasno dajanje z zaviralci protonske črpalke (PPI) ni priporočljivo (glejte poglavji 4.5 in 5.2).

Če se uporabljajo antagonisti receptorja H_2 ali antacidi, je treba načine dajanja prilagoditi (glejte poglavja 4.2, 4.5 in 5.2).

Nosečnost

Če neratinib jemljejo nosečnice, lahko poškoduje plod (glejte poglavje 4.6).

Bolezni kože in podkožja

Zdravilo Nerlynx povezujejo z boleznimi kože in podkožja. Bolnike s simptomatskimi boleznimi kože in podkožja je treba skrbno spremljati (glejte poglavje 4.8).

Sočasno zdravljenje z zaviralci CYP3A4 in P-gp

Zaradi tveganja povečane izpostavljenosti neratinibu se sočasno zdravljenje z močnimi ali zmernimi zaviralci CYP3A4 in P-gp ne priporoča. Če se uporabi zaviralca ni mogoče izogniti, je treba odmerek zdravila Nerlynx prilagoditi (glejte poglavja 4.2, 4.5 in 5.2).

Grenivka in granatno jabolko

Grenivkin sok in sok granatnega jabolka lahko zavirata CYP3A4 in/ali P-gp, med zdravljenjem z zdravilom Nerlynx se je zato treba izogibati njunemu uživanju (glejte poglavji 4.2 in 4.5).

Sočasno zdravljenje z zmernimi induktorji CYP3A4 in P-gp

Sočasno zdravljenje z zmernimi induktorji CYP3A4 in P-gp ni priporočljivo, ker lahko povzroči neučinkovitost neratiniba (glejte poglavji 4.5 in 5.2).

Sočasno zdravljenje s substrati za P-gp

Bolnike, ki so sočasno zdravljeni z zdravili z ozkim terapevtskim oknom, katerih absorpcija vključuje P-gp v prebavilih, je treba skrbno spremljati (glejte poglavji 4.5 in 5.2).

4.5 Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij

Učinki drugih učinkovin na neratinib

Neratinib se primarno presnavlja z encimom CYP3A4 in je substrat za P-gp.

Induktorji CYP3A4/P-gp

Klinična študija je pokazala, da sočasna uporaba močnih induktorjev CYP3A4/P-gp znatno zmanjša izpostavljenost neratinibu, zato je sočasna uporaba neratiniba z močnimi induktorji CYP3A4/P-gp kontraindicirana (npr. močni induktorji: fenitoin, karbamazepin, rifampicin ali zeliščni pripravki, ki vsebujejo šentjanževko (*Hypericum perforatum*)). Sočasna uporaba neratiniba z zmernimi induktorji CYP3A4/P-gp pa ni priporočljiva, ker lahko povzroči tudi neučinkovitost (npr. zmerni induktorji: bosentan, efavirenz, etravirin, fenobarbital, primidon, deksametazon) (glejte poglavji 4.3 in 5.2).

Zaviralci CYP3A4/P-gp

Klinična študija in predvidevanja na podlagi modela so pokazali, da sočasna uporaba močnih ali zmernih zaviralcev CYP3A4/P-gp znatno poveča sistemsko izpostavljenost neratinibu, zato sočasna uporaba neratiniba z močnimi in zmernimi zaviralci CYP3A4/P-gp ni priporočljiva (npr. močni zaviralci: atazanavir, indinavir, nefazodon, nelfinavir, ritonavir, sakvinavir, lopinavir, ketokonazol, itrakonazol, klaritromicin, troleandomicin, vorikonazol in kobicistat; zmerni zaviralci: ciprofloksacin, ciklosporin, diltiazem, flukonazol, eritromicin, fluvoksamin in verapamil). Če se uporabi zaviralca ni mogoče izogniti, je treba odmerek zdravila Nerlynx prilagoditi (glejte poglavja 4.2, 4.4 in 5.2).

Koncentracije neratiniba v plazmi se lahko povečajo tudi zaradi grenivke in granatnega jabolka ali grenivkega soka/soka granatnega jabolka, zato se jima je treba izogibati (glejte poglavji 4.2 in 4.4).

Zaviralci protonske črpalke, antagonist receptorja H_2 in antacidi

Topnost neratiniba *in vitro* je odvisna od vrednosti pH. Sočasno zdravljenje z učinkovinami, ki povečujejo vrednost pH želodčne kisline, lahko zmanjša absorpcijo neratiniba, s čimer se zmanjša sistemsko izpostavljenost. Sočasno dajanje z zaviralci protonske črpalke (PPI) ni priporočljivo (npr. omeprazol ali lansoprazol) (glejte poglavji 4.4 in 5.2).

Zdravilo Nerlynx je treba vzeti vsaj 2 uri pred zaužitjem oziroma 10 ur po zaužitju antagonista receptorja H_2 (glejte poglavja 4.2, 4.4 in 5.2).

Med jemanjem odmerkov zdravila Nerlynx in antacida naj pretečejo vsaj 3 ure (glejte poglavja 4.2, 4.4 in 5.2).

Loperamid proti driski

Klinična študija je pokazala, da ni klinično pomembnih razlik v izpostavljenosti oseb neratinibu pri sočasnem dajanju odmerka loperamida ali brez njega (glejte poglavje 5.2).

Učinki neratiniba na druge učinkovine

Hormonska kontracepcijska sredstva

Trenutno ni znano, ali zdravilo Nerlynx zmanjša učinkovitost sistemsko delujočih hormonskih kontracepcijskih sredstev. Zato morajo ženske, ki uporabljajo sistemsko delujoča hormonska kontracepcijska sredstva, dodatno uporabljati pregradno metodo (glejte poglavje 4.6).

Izločevalni prenašalec glikoprotein P

Študije *in vitro* so pokazale, da je neratinib zaviralec izločevalnega prenašalca glikoproteina P (P-gp). To se je potrdilo v klinični študiji, v kateri se je kot poskusni substrat uporabil digoksin, kar je povzročilo 54-odstotno zvišanje vrednosti C_{max} in 32-odstotno zvišanje vrednosti AUC. To je lahko klinično pomembno za bolnike, ki so sočasno zdravljeni z zdravili z ozkim terapevtskim oknom, katerih absorpcija vključuje P-gp v prebavilih (npr. digoksin, kolhicin, dabigatran, fenitoin, statini, ciklosporin, everolimus, sirolimus, takrolimus). Te bolnike je treba skrbno spremljati (glejte poglavji 4.4 in 5.2).

Izločevalni prenašalec protein odpornosti pri raku dojke

Študije *in vitro* so pokazale, da lahko neratinib na ravni črevesja zavira protein odpornosti pri raku raka dojke (breast cancer resistance protein - BCRP). Klinična študija s substrati BCRP ni bila izvedena. Sočasno dajanje neratiniba s substrati BCRP lahko povzroči večjo izpostavljenost, zato je treba bolnike, ki se zdravijo s substrati BCRP (npr. rosuvastatinom, sulfasalazinom in irinotekanom) skrbno spremljati (glejte poglavje 5.2).

4.6 Plodnost, nosečnost in dojenje

Ženske v rodni dobi/kontracepcija pri ženskah in moških

Na podlagi ugotovitev pri živalih lahko neratinib poškoduje plod, če ga jemljejo nosečnice. Med jemanjem zdravila Nerlynx in do enega meseca po koncu zdravljenja morajo ženske preprečevati zanositev. Zato morajo ženske v rodni dobi med jemanjem zdravila Nerlynx in en mesec po koncu zdravljenja uporabljati visoko učinkovite kontracepcijske metode.

Trenutno ni znano, ali lahko neratinib zmanjša učinkovitost sistemsko delujočih hormonskih kontracepcijskih sredstev, zato morajo ženske, ki takšna sredstva uporabljajo, dodatno uporabljati pregradno metodo.

Moški morajo pregradno kontracepcijsko metodo uporabljati med zdravljenjem in tri mesece po koncu zdravljenja.

Nosečnost

Podatkov o uporabi zdravila Nerlynx pri nosečnicah ni. Študije pri živalih so dokazale smrtonosnost za zarodek/plod ter morfološke anomalije ploda (glejte poglavje 5.3). Potencialno tveganje za ljudi ni znano. Zdravila Nerlynx se ne sme uporabljati med nosečnostjo, razen če je zdravljenje z neratinibom potrebno zaradi kliničnega stanja ženske.

Če se neratinib uporablja med nosečnostjo ali če bolnica med jemanjem zdravila Nerlynx zanosi, je bolnico treba sezniniti z možnim tveganjem za plod.

Dojenje

Ni znano, ali se neratinib izloča v materino mleko. Tveganja za dojenega otroka ni mogoče izključiti. Odločiti se je treba med prenehanjem dojenja in prenehanjem jemanja zdravila Nerlynx, pri čemer je treba pretehtati pomembnost zdravila Nerlynx za mater in prednosti dojenja za otroka.

Plodnost

Študij plodnosti pri ženskah ali moških niso izvedli. Pri odmerjanju do 12 mg/kg/dan niso zaznali pomembnih sprememb parametrov plodnosti pri podganjih samcih in samicah (glej poglavje 5.3).

4.7 Vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja strojev

Zdravilo Nerlynx ima blag vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja strojev. V zvezi z neželenimi učinki pri neratinibu so poročali o utrujenosti, omotici, dehidraciji in sinkopi. Pri ocenjevanju bolnikove sposobnosti za izvajanje opravil, pri katerih so potrebne sposobnost presoje, motorične spretnosti ali kognitivne sposobnosti, je treba upoštevati njegovo klinično stanje.

4.8 Neželeni učinki

Povzetek varnostnega profila

Najpogostejši neželeni učinki ne glede na stopnjo so bili driska (93,6 %), navzea (42,5 %), utrujenost (27,3 %), bruhanje (26,8 %), bolečine v trebuhu (22,7 %), izpuščaj (15,4 %), zmanjšan tek (13,7 %), bolečine v zgornjem delu trebuha (13,2 %), stomatitis (11,2 %) in mišični krči (10,0 %).

Najpogostejša neželena učinka stopnje 3–4 sta bila driska (stopnje 3 pri 36,9 % in stopnje 4 pri 0,2 %) ter bruhanje (stopnje 3 pri 3,4 % in stopnje 4 pri 0,1 %).

Med neželenimi učinki, o katerih so poročali kot o resnih, so bili driska (1,9 %), bruhanje (1,3 %), dehidracija (1,1 %), navzea (0,5 %), povišana vrednost alanin-aminotransferaze (0,4 %), povišana vrednost aspartat-aminotransferaze (0,4 %), bolečine v trebuhu (0,3 %), utrujenost (0,3 %) in zmanjšan tek (0,2 %).

Preglednica z neželenimi učinki

V spodnji preglednici so navedeni neželeni učinki, ki so jih na podlagi ocene zbranih podatkov 1710 bolnikov opazili pri neratinibu.

Za razvrstitev pogostnosti sta bila uporabljena navedba pogostnosti in podatkovna baza glede na organske sisteme po MedDRA:

zelo pogosti ($\geq 1/10$)

pogosti ($\geq 1/100$ do $< 1/10$)

občasni ($\geq 1/1000$ do $< 1/100$)

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

zelo redki ($< 1/10\,000$)

neznana pogostnost (pogostnosti ni mogoče oceniti iz razpoložljivih podatkov)

V razvrstitvah pogostnosti so neželeni učinki navedeni po padajoči resnosti.

Preglednica 5: Neželeni učinki zaradi zdravila Nerlynx v študijah monoterapije za zdravljenje raka dojke

Organski sistem	Pogostnost	Neželeni učinek
Infekcijske in parazitske bolezni	pogosti	okužbe sečil
Presnovne in prehranske motnje	zelo pogosti	zmanjšan tek
	pogosti	dehidracija
Bolezni živčevja	pogosti	sinkopa
Bolezni dihal, prsnega koša in mediastinalnega prostora	pogosti	epistaksa
Bolezni prebavil	zelo pogosti	driska, bruhanje, navzea, bolečine v trebuhu, bolečine v zgornjem delu trebuha in stomatitis ¹
	pogosti	napenjanje v trebuhu, suha usta in dispepsija
Bolezni jeter, žolčnika in žolčevodov	pogosti	povišane vrednosti alanin-aminotransferaze in aspartat-aminotransferaze
	občasni	zvišana raven bilirubina v krvi
Bolezni kože in podkožja	zelo pogosti	izpuščaj ²
	pogosti	bolezen nohtov ³ , razpoke na koži in suha koža
Bolezni mišično-skeletnega sistema in vezivnega tkiva	zelo pogosti	mišični krči
Bolezni ledvic in sečil	pogosti	zvišan kreatinin v krvi
	občasni	odpoved ledvic
Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije	zelo pogosti	utrujenost
Preiskave	pogosti	zmanjšana telesna masa

¹ Vključuje stomatitis, aftozni stomatitis, razjede v ustih, mehurjenje sluznice v ustih in vnetje sluznice.

² Vključuje izpuščaj in eritematozni, folikularni, generaliziran, pruritični ter pustularni izpuščaj.

³ Vključuje bolezen nohtov, paronihijo, onihoklazo in obarvanje nohtov.

Opis izbranih neželenih učinkov

Driska

Od 1660 bolnikov, ki so bili zdravljeni z monoterapijo z zdravilom Nerlynx brez profilakse z loperamidom, se je pri 94,6 % bolnikov pojavila vsaj ena epizoda driske. Pri 37,5 % bolnikov, ki so prejeli zdravilo Nerlynx, so poročali o driski stopnje 3. Pri 0,2 % bolnikov se je pojavila driska, razvrščena v stopnjo 4. Zaradi driske je bilo hospitaliziranih 1,9 % bolnikov, zdravljenih z zdravilom Nerlynx.

Driska se je običajno pojavila v prvem mesecu, pri čemer je 83,6 % bolnikov o tej vrsti toksičnosti poročalo v prvem tednu, 46,9 % v drugem, 40,2 % v tretjem, 43,2 % pa v četrtem tednu (mediani čas do prvega pojava je znašal dva dni).

Povprečno trajanje posamezne epizode driske ne glede na stopnjo je znašalo dva dni. Povprečno skupno trajanje driske ne glede na stopnjo je znašalo 59 dni, povprečno skupno trajanje driske stopnje 3 pa pet dni.

Driska je bila tudi najpogostejši neželeni učinek, zaradi katerega je bilo treba prekiniti zdravljenje; zaradi driske je zdravljenje prekinilo 14,4 % bolnikov, zdravljenih z zdravilom Nerlynx brez profilakse z loperamidom. Do zmanjšanja odmerka je prišlo pri 24,7 % bolnikov, zdravljenih z zdravilom Nerlynx.

Izpuščaj

V skupini bolnikov, ki so se zdravili z monoterapijo z zdravilom Nerlynx, se je pri 16,7 % bolnikov pojavil izpuščaj. Pojavnost stopenj 1 in 2 je bila 13,3 oziroma 2,9 %; pri 0,4 % bolnikov, zdravljenih z zdravilom Nerlynx, se je pojavil izpuščaj stopnje 3.

Bolezni nohtov

V skupini bolnikov, ki so se zdravili z monoterapijo z zdravilom Nerlynx, so se pri 7,8 % bolnikov pojavile bolezni nohtov. Pojavnost stopenj 1 in 2 je znašala 6,2 oziroma 1,4 %. Bolezen nohtov stopnje 3 se je pojavila pri 0,2 % bolnikov, zdravljenih z zdravilom Nerlynx.

Zaradi izpuščajev in bolezni nohtov je moralo zdravljenje prekiniti 0,6 % bolnikov, zdravljenih z zdravilom Nerlynx.

Hepatotoksičnost

V ključni študiji III. faze, ExteNET (3004), so o neželenih učinkih, povezanih z jetri, v kraku z zdravilom Nerlynx poročali pogosteje kot v kraku s placebom (12,4 v primerjavi s 6,6 %), pretežno zaradi povečanja vrednosti alanin aminotransferaze (ALT) (8,5 v primerjavi s 3,2 %), povečanja vrednosti aspartat-aminotransferaze (AST) (7,4 v primerjavi s 3,3 %) in povečanja vrednosti alkalne fosfataze v krvi (2,1 v primerjavi z 1,1 %). O neželenih učinkih stopnje 3 so poročali pri 1,6 % bolnicah, zdravljenih z zdravilom Nerlynx, in pri 0,5 % bolnicah, zdravljenih s placebom, o neželenih učinkih stopnje 4 pa pri 0,2 % bolnicah, zdravljenih z zdravilom Nerlynx, in pri 0,1 % bolnicah, zdravljenih s placebom. O neželenih učinkih stopnje 3 zaradi povišane vrednosti ALT so poročali pri 1,1 % bolnicah, zdravljenih z zdravilom Nerlynx, in pri 0,2 % bolnicah, zdravljenih s placebom, o neželenih učinkih stopnje 4 zaradi povišane vrednosti ALT pa pri 0,2 % bolnicah, zdravljenih z zdravilom Nerlynx, in pri 0,0 % bolnicah, zdravljenih s placebom. O neželenih učinkih stopnje 3 zaradi povišane vrednosti AST so poročali pri 0,5 % bolnicah, zdravljenih z zdravilom Nerlynx, in pri 0,3 % bolnicah, zdravljenih s placebom, o neželenih učinkih stopnje 4 zaradi povišane vrednosti AST pa pri 0,2 % bolnicah, zdravljenih z zdravilom Nerlynx, in pri 0,0 % bolnicah, zdravljenih s placebom. Neželenih učinkov stopnje 3 ali 4 zaradi povečanega bilirubina v krvi ni bilo.

Druge posebne populacije

Starejši bolniki

V ključni študiji III. faze, ExteNET (3004), je bila povprečna starost v kraku z zdravilom Nerlynx 52 let, 1236 bolnic je bilo starih < 65 let, 172 jih je bilo starih ≥ 65 let, med slednjimi pa jih je bilo 25 starih 75 let ali več.

V starostni skupini bolnic, starih ≥ 65 let, so bile prekinitve zdravljenja zaradi neželenih učinkov pogostejše kot v starostni skupini bolnic, starih < 65 let; zadevni deleži v kraku z zdravilom Nerlynx so znašali 44,8 oziroma 25,2 %.

Pojavnost resnih neželenih učinkov je v kraku z zdravilom Nerlynx znašala 7,0 % (pri bolnikih, starih < 65 let) oziroma 9,9 % (pri bolnikih, starih ≥ 65 let), v kraku s placebom pa 5,7 % (pri bolnikih, starih < 65 let) oziroma 8,1 % (pri bolnikih, starih ≥ 65 let). Resni neželeni učinki, o katerih so najpogosteje poročali v starostni skupini bolnikov, starih ≥ 65 let, so bili bruhanje (2,3 %), driska (1,7 %), dehidracija (1,2 %) in odpoved ledvic (1,2 %).

Neželenih učinkov, ki so se pojavili zaradi zdravljenja in zaradi katerih je bila potrebna hospitalizacija, je bilo v starostni skupini bolnikov, starih < 65 let, v kraku z zdravilom Nerlynx 6,3 % in v kraku s placebom 4,9 %, v skupini bolnikov, starih ≥ 65 let, pa je bilo teh neželenih učinkov v kraku z zdravilom Nerlynx 8,7 %, v kraku s placebom pa 8,1 %.

Učinek rase

V ključni študiji III. faze, ExteNET (3004), je bila pogostnost neželenih dogodkov v organskem sistemu bolezni kože in podkožja, ki so se pojavili zaradi zdravljenja, pri azijskih bolnicah, zdravljenih z zdravilom Nerlynx, večja od pogostnosti pri belkah, zdravljenih z zdravilom Nerlynx (56,4 v primerjavi s 34,5 %), medtem ko je bila pri Azijkah in belkah, zdravljenih s placebom, primerljiva (24,9 v primerjavi z 22,8 %). Zbrani varnostni podatki pri 1710 bolnicah, ki so bile zdravljene z monoterapijo z zdravilom Nerlynx, so pokazali večjo pojavnost dermatoloških toksičnosti pri azijskih bolnicah (57,1 %) kot pri belkah (34,6 %).

Po analizi zbranih varnostnih podatkov je bila večina neželenih dogodkov v organskem sistemu bolezni kože in podkožja, ki so se pojavili zaradi zdravljenja, pri azijskih bolnicah stopnje 1 (43,3 %) in stopnje 2 (12,3 %), pri belkah pa je pojavnost dogodkov stopnje 1 in stopnje 2 znašala 25,6 oziroma 7,8 %. Pogostnost dogodkov stopnje 3 je bila pri Azijkah in belkah podobna (1,6 v primerjavi z 1,0 %). Med azijsko in belsko podskupino ni bilo razlik v pogostnosti resnih neželenih dogodkov v organskem sistemu bolezni kože in podkožja. Najpogostejši neželeni dogodki v organskem sistemu bolezni kože in podkožja, ki so se pojavili zaradi zdravljenja in ki so se pri Azijkah pojavljali pogostejše kot pri belkah, so bili izpuščaj (29,4 v primerjavi s 13,5 %), sindrom palmarno-plantarne eritrodisestezije (9,9 v primerjavi z 1,0 %) in akniformni dermatitis (6,0 v primerjavi z 1,0 %).

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih zdravila po izdaji dovoljenja za promet je pomembno. Omogoča namreč stalno spremljanje razmerja med koristmi in tveganji zdravila. Od zdravstvenih delavcev se zahteva, da poročajo o katerem koli domnevnem neželenem učinku zdravila na **nacionalni center za poročanje**, ki je naveden v [Prilogi V](#).

4.9 Preveliko odmerjanje

Specifičnega antidota ni in koristi hemodialize pri zdravljenju prevelikega odmerjanja zdravila Nerlynx niso znane. Pri prevelikem odmerjanju je treba dajanje odložiti in izvesti splošne podpirne ukrepe.

V okviru kliničnega preskušanja so bili neželeni učinki, ki so bili povezani s prevelikim odmerjanjem, najpogosteje driska z navzeo ali brez nje, bruhanje in dehidracija.

V študiji povečevanja odmerka pri zdravih prostovoljcih so bili uporabljeni enkratni peroralni odmerki zdravila Nerlynx do 800 mg. Izkazalo se je, da sta pogostnost in resnost bolezni prebavil (driske, bolečin v trebuhu, navzee in bruhanja) povezani z odmerkom. V kliničnih študijah niso bili uporabljeni enkratni odmerki zdravila Nerlynx, večji od 800 mg.

5. FARMAKOLOŠKE LASTNOSTI

5.1 Farmakodinamične lastnosti

Farmakoterapevtska skupina: Zdravila z delovanjem na novotvorbe (citostatiki), zaviralci proteinskih kinaz, oznaka ATC: L01EH02

Mehanizem delovanja

Neratinib je ireverzibilni homolog onkogenih virusov paneritroblastne levkemije (ERBB), zaviralec tirozin-kinaze (TKI), ki zavira transdukcijo signala mitogenega rastnega faktorja s kovalentno vezjo z visoko afiniteto za vezavo na vezavno mesto za ATP treh receptorjev za epidermalni rastni faktor (EGFR): EGFR (ki ga kodira ERBB1), HER2 (ki ga kodira ERBB2) in HER4 (ki ga kodira ERBB4) ali njihove aktivne heterodimere s HER3 (ki ga kodira ERBB3). S tem se ustvari trajno zaviranje teh poti, ki omogočajo rast pri raku dojke z pomnoženim oziroma prekomerno izraženim HER2, ali raku dojke z mutantnim HER2. Neratinib se veže na receptor HER2, zmanjša avtofosforilacijo EGFR in HER2 vzdolž signalnih poti MAPK in AKT ter močno zavira razmnoževanje tumorskih celic *in vitro*. Neratinib je zaviral celične linije rakavih celic, ki izražajo EGFR in/ali HER2, s celično vrednostjo $IC_{50} < 100 \text{ nM}$.

Klinična učinkovitost in varnost

V multicentrični, randomizirani, dvojno slepi, s placebom nadzorovani ključni študiji III. faze, ExteNET (3004), je bilo 2840 žensk s HER2-pozitivnim rakom dojke v zgodnji fazi (potrjenim z lokalno analizo), ki so zaključile adjuvantno zdravljenje s trastuzumabom, v razmerju 1: 1 randomiziranih tako, da so eno leto vsak dan prejemale zdravilo Nerlynx ali placebo. Povprečna starost v populaciji z namenom zdravljenja (ITT) je znašala 52 let (59,9 % žensk je bilo starih ≥ 50 let, 12,3 % jih je bilo starih ≥ 65 let); belk je bilo 81,0 %, črnega ali afroameriškega 2,6 %, azijskega 13,6 %, drugega porekla pa 2,9 %. V izhodišču je imelo 57,7 % bolezen, pozitivno za hormonski receptor (opredeljeno kot ER-pozitivna in/ali PGR-pozitivna), pri 27,2 % so bile bezgavke negativne, pri 41,5 % je bilo pozitivnih bezgavk od ena do tri, pri 29,4 % pa so bile pozitivne štiri bezgavke ali več. Pri približno 10 % bolnic so bili prisotni tumorji stopnje I, pri približno 40 % so bili prisotni tumorji stopnje II, pri približno 30 % pa so bili prisotni tumorji stopnje III. Povprečen čas od zadnjega adjuvantnega zdravljenja s trastuzumabom do randomizacije je znašal 4,5 meseca.

Primarni cilj študije je bilo preživetje brez invazivne bolezni (invasive disease-free survival - iDFS). Sekundarni cilji študije so vključevali preživetje brez ponovitve bolezni (DFS), vključno z duktalnim karcinomom *in situ* (disease-free survival including ductal carcinoma *in situ* - DFS-DCIS), čas do oddaljene ponovitve (time to distant recurrence - TTDR), preživetje brez oddaljene ponovitve bolezni (distant disease-free survival - DDFS), skupna pojavnost ponovitve v centralnem živčnem sistemu in celokupno preživetje (overall survival - OS).

Primarna analiza študije dve leti po randomizaciji je pokazala, da je zdravilo Nerlynx v populaciji z namenom zdravljenja pomembno zmanjšalo tveganje za ponovitev invazivne bolezni ali smrti za 33 % ($HR = 0,67$ s 95-odstotnim intervalom zaupanja (0,49, 0,91), dvostranska vrednost $p = 0,011$).

Preglednica 6: Primarni rezultati učinkovitosti po 2 letih – populacija z namenom zdravljenja in populacija, pozitivna za hormonski receptor, ki sta terapijo s trastuzumabom zaključili pred manj kot enim letom

Spremenljivka	Ocenjene stopnje brez dogodkov po dveh letih ¹ (%)	Razmerje tveganj (interval zaupanja 95 %) ²	P-vrednost ³
Populacija ITT			
	Nerlynx (N = 1420)	Placebo (N = 1420)	
Preživetje brez invazivne bolezni	94,2	91,9	0,67 (0,49, 0,91)
Preživetje brez ponovitve bolezni, vključno z duktalnim karcinomom <i>in situ</i>	94,2	91,3	0,62 (0,46, 0,84)
Preživetje brez oddaljene ponovitve bolezni	95,3	94,0	0,75 (0,53, 1,06)
Čas do oddaljene ponovitve	95,5	94,2	0,74 (0,52, 1,06)
Ponovitev v CŽS	0,92	1,16	–
Populacija, pozitivna za hormonski receptor, ki je zdravljenje s trastuzumabom zaključila pred manj kot enim letom			
	Nerlynx (N = 671)	Placebo (N = 668)	Razmerje tveganj (interval zaupanja 95 %)⁴
Preživetje brez invazivne bolezni	95,3	90,9	0,50 (0,31, 0,78)
Preživetje brez ponovitve bolezni, vključno z duktalnim karcinomom <i>in situ</i>	95,3	90,1	0,45 (0,28, 0,71)
Preživetje brez oddaljene ponovitve bolezni	96,1	93,0	0,53 (0,31, 0,88)
Čas do oddaljene ponovitve	96,3	93,3	0,53 (0,30, 0,89)
Ponovitev v CŽS	0,34	1,01	–

CŽS = centralni živčni sistem

¹ Stopnje brez dogodkov za vse cilje študije, razen za ponovitev v CŽS, za katero je navedena skupna pojavnost.

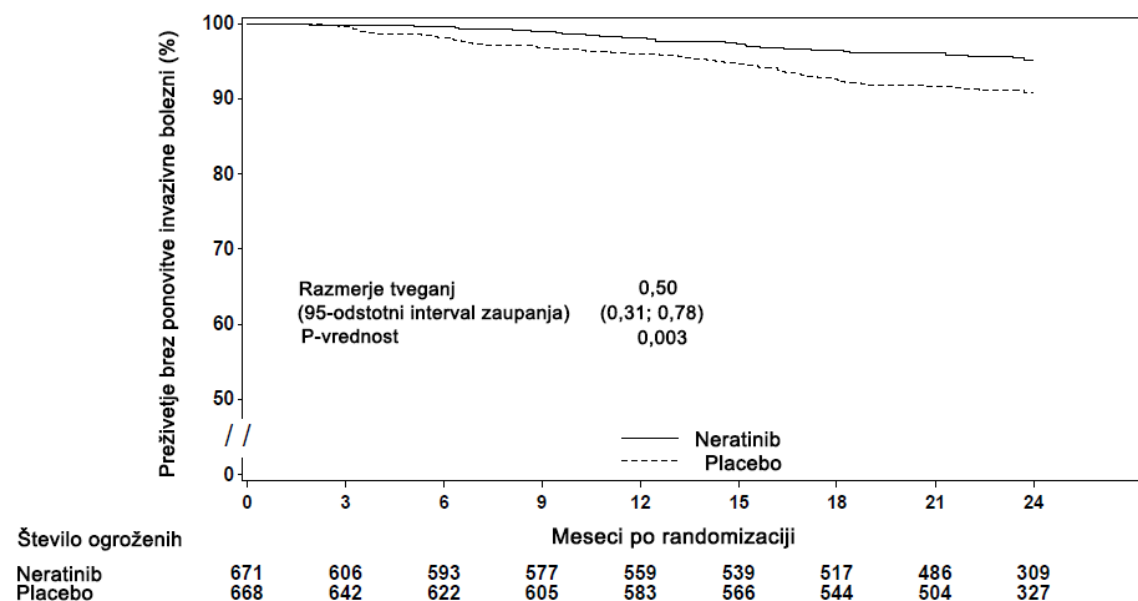
² Stratificirani Coxov model sorazmernih tveganj

³ Stratificirani dvostranski test log-rank za vse cilje študije, razen za ponovitev v CŽS, za katero je bila uporabljena Grayeva metoda.

⁴ Nestratificirani Coxov model sorazmernih tveganj

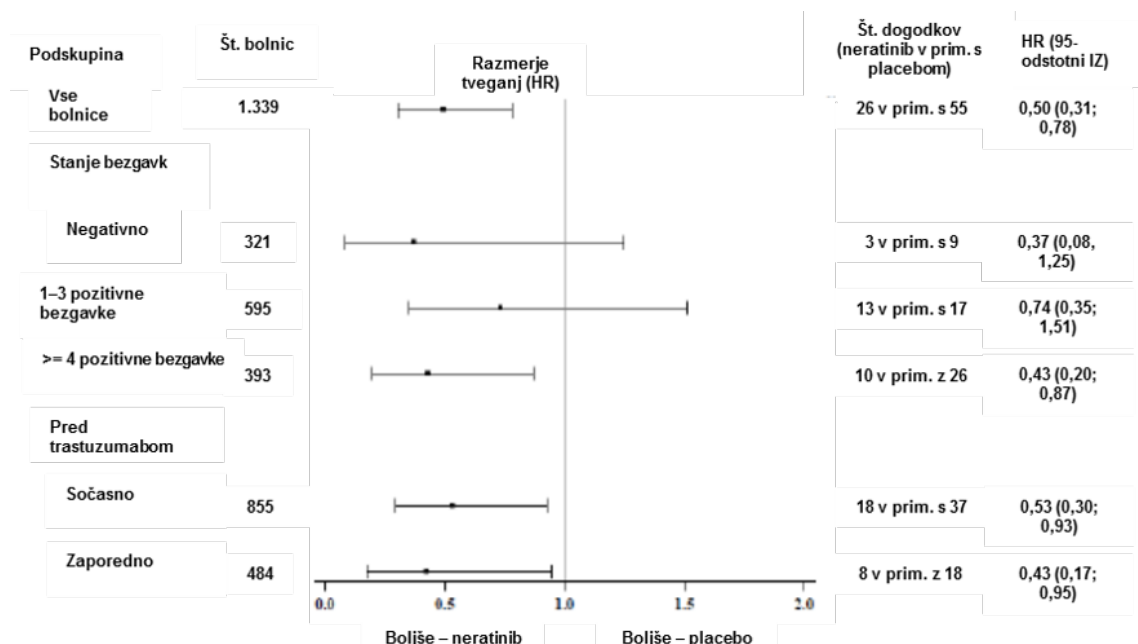
⁵ Nestratificirani dvostranski test log-rank za vse cilje študije, razen za ponovitev v CŽS, za katero je bila uporabljena Grayeva metoda.

Slika 1: Kaplan-Meierjev prikaz preživetja brez ponovitve invazivne bolezni – populacija, pozitivna za hormonski receptor, ki je terapijo s trastuzumabom zaključila pred manj kot enim letom



Pri bolnicah, pozitivnih za hormonski receptor, ki so terapijo s trastuzumabom zaključile pred manj kot enim letom, je relativna korist zdravljenja z zdravilom Nerlynx v predhodno opredeljenih podskupinah bolnic prikazana na sliki 2.

Slika 2: Bolnice, pozitivne za hormonski receptor, ki so terapijo s trastuzumabom zaključile pred manj kot enim letom, preživetje brez ponovitve invazivne bolezni glede na podskupino bolnic



Opomba: bolnice (n = 30) z neznanim stanjem bezgavk niso prikazane, ker HR ni bilo mogoče oceniti.

Pri bolnicah, ki so bile ne glede na čas, ki je pretekel od terapije s trastuzumabom, negativne za hormonski receptor, je razmerje tveganj za iDFS po dveh letih znašalo 0,94 z intervalom zaupanja 95 % (0,61, 1,46). Pri tej populaciji učinkovitost ni bila dokazana.

Približno 75 % bolnic je ponovno privolilo v razširjeno spremljanje po 24 mesecih. Ugotovitve z manjkajočimi podatki so bile izključene zadnji dan ocenjevanja. Čeprav je bila korist zdravljenja Nerlynx v primerjavi s placebom po petih letih ohranjena, obsega učinka ni mogoče zanesljivo oceniti.

Mediana trajanja spremljanja populacije z namenom zdravljenja glede celokupnega preživetja je bila 8,06 leta, in sicer 8,03 leta v kraku z neratinibom in 8,10 leta v kraku s placebom, pri čemer je za skupno 1542 (54,3 %) bolnic potekalo spremljanje glede preživetja 8 let ali več, in sicer 746 (52,5 %) v kraku z neratinibom in 796 (56,1 %) v kraku s placebom. Smrtnih izidov je bilo 264 (9,3 %), od tega se je 127 (8,9 %) bolnic zdravilo z neratinibom, 137 (9,6 %) bolnic pa s placebom.

Pri mediani trajanja spremljanja 8,06 leta glede celokupnega preživetja populacije z namenom zdravljenja med krakom z zdravilom Nerlynx in krakom s placebom (razmerje tveganja 0,96 (interval zaupanja 95 %: 0,75; 1,22)) ni bilo statistično pomembne razlike.

Pri populaciji, pozitivni za hormonski receptor, ki je terapijo s trastuzumabom zaključila pred manj kot enim letom, je bila mediana trajanja spremljanja 8,0 let v kraku z neratinibom in 8,1 leta v kraku s placebom, pri čemer je za skupno 1339 (47,1 %) bolnic potekalo spremljanje glede preživetja 8 let ali več, in sicer 671 (23,6 %) v kraku z neratinibom in 668 (23,5 %) v kraku s placebom. V tej skupini populacije je bilo število smrtnih izidov pri bolnicah, ki so se zdravile z neratinibom, 55 (8,2 %), pri bolnicah, ki so se zdravile s placebom, pa 68 (10,2 %) (razmerje tveganja 0,83 (interval zaupanja 95 %, 0,58; 1,18)).

Pediatrična populacija

Evropska agencija za zdravila je odstopila od zahteve za predložitev rezultatov študij za vse podskupine pediatrične populacije za zdravljenje raka dojke.

5.2 Farmakokinetične lastnosti

Masno ravnoesje po dajanju enkratnega peroralnega odmerka 200 mg neratiniba so preučili pri šestih zdravih osebah.

Absorpcija

Po peroralnem dajanju 240 mg neratiniba je bila absorpcija počasna, največje vrednosti koncentracij neratiniba v plazmi pa so se pojavile približno sedem ur po dajanju. Po enkratnem odmerku 240 mg neratiniba, vzetem skupaj s hrano, sta se vrednosti C_{max} in AUC v primerjavi z dajanjem na tešče povečali za približno 17 oziroma 13 %. Po enkratnem peroralnem odmerku 240 mg neratiniba, vzetem skupaj s hrano, bogato z maščobami, sta se vrednosti C_{max} in AUC povečali za približno 100 %. V študiji masnega ravnovesja je skupna količina izločenega (z urinom ali blatom) nespremenjenega neratiniba in presnovkov pokazala, da je absorbirani delež neratiniba vsaj 10-odstoten in verjetno več kot 20-odstoten. Poleg tega predvidevanja na podlagi modela kažejo, da je skupni absorbirani delež v črevesju 26-odstoten.

Topnost neratiniba *in vitro* je odvisna od vrednosti pH. Zdravljenja, pri katerih se poviša pH v prebavilih, lahko zmanjšajo absorpcijo neratiniba, s čimer se zmanjša sistemska izpostavljenost.

Porazdelitev

Vezava neratiniba na človeške plazemske beljakovine, vključno s kovalentno vezavo na človeški serumski albumin (HSA), je znašala več kot 98 % in ni bila odvisna od koncentracije neratiniba v preizkušanju. Neratinib se je vezal predvsem na HSA in človeški alfa-1 kisli glikoprotein (AAG). Vezava glavnega presnovka M6 na človeške plazemske beljakovine je bila večja od 99 % in ni bila odvisna od koncentracij presnovka M6 v preizkušanju.

V študijah *in vitro* so dokazali, da je neratinib substrat za P-glikoprotein (P-gp) (glejte poglavja 4.2, 4.3, 4.4 in 4.5) in BCRP. V študijah *in vitro* so dokazali, da neratinib in njegov glavni presnovek M6 v ustrezni klinični koncentraciji nista substrata jetrnih prenašalcev privzema OATP1B1*1a in OATP1B3.

Biotransformacija

Neratinib se v jetrnih mikrosomih pretežno presnavlja s CYP3A4, v manjši meri pa z monooksigenazo, ki vsebuje flavin (FMO).

Predhodno metabolno profiliranje v človeški plazmi kaže, da se neratinib po peroralnem dajanju presnovi oksidativno prek CYP3A4. Med presnovki v obtoku so neratinib piridin N-oksidi (M3), N-desmetil neratinib (M6), neratinib dimetilamin N-oksidi (M7) ter sledi hidroksil-neratinib N-oksidi in neratinib bis-N-oksidi (M11). Neratinib je najpomembnejša oblika v plazmi in izmed presnovkov v obtoku (M2, M3, M6, M7 in M11) noben ni 8 % višji od skupne izpostavljenosti neratinibu s presnovki po peroralnem dajanju neratiniba. Z encimskimi testi *in vitro* (preskusi vezave) ali testi na celični osnovi s celicami, ki izražajo ERBB1, ERBB2 (HER2) in ERBB4, je bilo dokazano, da so presnovki neratiniba M3, M6, M7 in M11 podobno učinkoviti kot neratinib.

Neratinib glede na izpostavljenost v stabilnem stanju zagotavlja večino farmakološke aktivnosti (73 %), pri čemer je 20 % zagotovljeno z izpostavljenostjo presnovku M6, 6 % s presnovkom M3 in zanemarljiv delež (< 1 %) z AUC presnovkov M7 in M11.

Izločanje

Pri bolnikih je bil povprečni navidezni razpolovni čas v plazmi po enkratnih odmerkih neratiniba 17 ur.

Neratinib se pretežno izloča z blatom

Po dajanju enkratnega radioaktivno označenega odmerka 240 mg neratiniba v obliki peroralne raztopine so v blatu in urinu dokazali 95,5 % oziroma 0,96 % danega odmerka.

Izločanje je bilo hitro in popolno, pri čemer je bila večina odmerka v 48 urah izločena z blatom, 96,5 % skupne radioaktivnosti pa po 8 dneh z izločki.

V izločkih je bilo največ nespremenjenega neratiniba, in sicer 62,1 % celotnega odmerka, izločenega z izločki. V blatu je bilo največ presnovkov M6 (19,7 % danega odmerka), nato M2, M3 in M7, vseh pod 10 % danega odmerka.

Medsebojno delovanje zdravil

Učinki induktorja CYP3A4/P-gp na neratinib

Po sočasnem dajanju 240 mg neratiniba s ponavljajočimi odmerki 600 mg rifampicina, močnega induktorja CYP3A4/P-gp, se je v primerjavi z dajanjem samo neratiniba izpostavljenost neratinibu znatno zmanjšala, in sicer za 76 % za vrednost C_{max} in 87 % za vrednost AUC (glejte poglavji 4.3 in 4.5).

Učinek zaviralca CYP3A4/P-gp na neratinib

S sočasnim dajanjem enkratnega peroralnega odmerka 240 mg neratiniba v prisotnosti ketokonazola (400 mg enkrat dnevno pet dni), močnega zaviralca CYP3A4/P-gp, se je v primerjavi z dajanjem samo neratiniba sistemska izpostavljenost neratinibu povečala za 3,2-krat za vrednost C_{max} in 4,8-krat za vrednost AUC.

Predvidevanja na podlagi modela so pokazala, da se je s sočasnim dajanjem enkratnega peroralnega odmerka 240 mg neratiniba v prisotnosti flukonazola (200 mg enkrat dnevno osem dni), zmernega zaviralca CYP3A4, v primerjavi z dajanjem samo neratiniba sistemska izpostavljenost neratinibu povečala za 1,3-krat za vrednost C_{max} in 1,7-krat za vrednost AUC.

Predvidevanja na podlagi modela so pokazala, da se je s sočasnim dajanjem enkratnega peroralnega odmerka 240 mg neratiniba v prisotnosti verapamila (120 mg dvakrat dnevno osem dni), zmernega zaviralca CYP3A4/močnega zaviralca P-gp, v primerjavi z dajanjem samo neratiniba sistemska izpostavljenost neratinibu povečala za 3,0-krat za vrednost C_{max} in 4,0-krat za vrednost AUC (glejte poglavja 4.2, 4.4 in 4.5).

Učinek modifikatorjev pH-ja želodčne kisline na neratinib

Sočasno dajanje lansoprazola ali ranitidina (1 x 300 mg) in enkratnega odmerka 240 mg neratiniba je pri zdravih prostovoljcih povzročilo približno 70-odstotno (lansoprazol) oziroma 50-odstotno (ranitidin) manjšo izpostavljenost neratinibu. Stopnja delovanja ranitidina na AUC neratiniba se je z dvournim zakasnitvijo dajanja ranitidina (2 x 150 mg) po dajanju neratiniba zmanjšala za približno 25 % (glejte poglavja 4.2, 4.4 in 4.5).

Učinek drugih zdraviljenj na neratinib

Ko se je neratinib dal sočasno s kapecitabinom, paklitakselom, trastuzumabom, vinorelbinom ali zdravili proti driski (loperamid), ni bilo opaženega očitnega klinično pomembnega medsebojnega delovanja zdravil (glejte poglavje 4.5).

Učinek neratiniba na substrate CYP

Neratinib in presnovek M6 nista bila močna neposredna zaviralca encimov CYP1A2, 2A6, 2B6, 2C8, 2C9, 2D6 ali 3A4, pri čemer se ne pričakuje časovno odvisnega zaviranja delovanja.

Neratinib ni induciral encimov CYP1A2, 2B6, 2C9 ali 3A4.

Učinek neratiniba na prenašalce

In vitro ni bilo klinično pomembnega zaviranja delovanja izločevalnega prenašalca človeški BSEP, pri čemer je poročana vrednost IC₅₀ znašala več kot 10 µM. Videti je bilo, da neratinib pri 10 µM zavira delovanje izločevalnega prenašalca BCRP, kar je lahko klinično pomembno na ravni črevesja (glejte poglavje 4.5).

V študijah *in vitro* je bil neratinib zaviralec izločevalnih prenašalcev glikoprotein P (P-gp), kar je bilo nato potrjeno v klinični študiji. Večkratni peroralni odmerki 240 mg neratiniba so povečali izpostavljenost digoksinu (54-odstotno zvišanje vrednosti C_{max} in 32-odstotno zvišanje vrednosti AUC), kar ni vplivalo na raven ledvičnega očistka (glejte poglavji 4.4 in 4.5).

Neratinib ni zaviral prenašalcev privzema OATP1B1*1a, OATP1B3, OAT1, OAT3 in OCT2, pri čemer so poročane vrednosti IC₅₀ znašale več kot 10 µM. Neratinib je zaviral prenašalec privzema OCT1, pri čemer je vrednost IC₅₀ znašala 2,9 µM.

Posebne populacije

Okvara ledvic

Farmakokinetičnih študij pri bolnikih z okvaro ledvic ali bolnikih na dializi niso izvedli. S populacijskim farmakokinetičnim modeliranjem je bilo ugotovljeno, da očistek kreatinina ni pojasnil variabilnosti med bolniki, zato za bolnike z blago do zmerno okvaro ledvic ni priporočil za prilagajanje odmerka (glejte poglavji 4.2 in 4.4).

Okvara jeter

Neratinib se obsežno presnavlja v jetrih. Pri osebah s hudo obstoječo okvaro jeter (stopnje C po Child-Pughovi klasifikaciji), ki nimajo raka, se je očistek kreatinina v primerjavi z vrednostmi pri zdravih prostovoljcih zmanjšal za 36 %, izpostavljenost neratinibu pa povečala za približno trikrat (glejte poglavji 4.2 in 4.3).

5.3 Predklinični podatki o varnosti

V kliničnih študijah niso opazili neželenih učinkov, opazili pa so jih v študijah na živalih pri stopnjah izpostavljenosti, ki so bile podobne stopnjam klinične izpostavljenosti. Možen pomen za klinično uporabo je naslednji:

Karcinogeneza, mutogeneza

V standardnem naboru študij genotoksičnosti zdravilo Nerlynx ni bilo ne klastogeno ne mutageno.

V standardnem naboru študij genotoksičnosti *in vitro* so presnovki neratiniba M3, M6, M7 in M11 negativni.

Podatki, zbrani v šestmesečni študiji karcinogenosti pri transgenskih miših Tg.rasH2 in podatki, zbrani v dveh letih pri podganah, ne nakazujejo karcinogenega potenciala.

Vpliv na razmnoževanje

Pri kuncih ni bilo učinkov na parjenje ali zmožnost obrejitve, vendar so pri klinično relevantnih odmerkih, opazili povečano smrtnost zarodkov/plodov in morfološke anomalije ploda (npr. kupolasta glava, razširitev možganskih ventriklov, deformirana sprednja mečava ter povečana sprednja in/ali zadnja mečava).

Ocena tveganja za okolje

Študije za oceno tveganja za okolje so pokazale, da pri neratinibu obstaja očitna možnost, da je obstojen, strupen za okolje in se lahko kopiči v organizmih (glejte poglavje 6.6).

6. FARMACEVTSKI PODATKI

6.1 Seznam pomožnih snovi

Jedro tablete

manitol (E421)
mikrokristalna celuloza
krospovidon
povidon
brezvodni koloidni silicijev dioksid
magnezijev stearat

Obloga tablete

polivinilalkohol
titanov dioksid (E171)
makrogol
smukec
rdeči železov oksid (E172)

6.2 Inkompatibilnosti

Navedba smiselno ni potrebna.

6.3 Rok uporabnosti

3 leta

6.4 Posebna navodila za shranjevanje

Plastenko shranjujte tesno zaprto za zagotovitev zaščite pred vlago.

Za shranjevanje zdravila ni posebnih temperaturnih omejitev.

6.5 Vrsta ovojnine in vsebina

60-mililitrska bela zaobljena plastenka iz polietilena visoke gostote (HDPE) s polipropilensko zaporko, varno za otroke, ter zaprto z notranjo folijo, zavarjeno z indukcijo.

V vsaki plastenki je tabletam priložen vsebnik iz HDPE s sušilnim sredstvom v obliki 1 g silikagela.

Ena plastenka vsebuje 180 tablet.

6.6 Posebni varnostni ukrepi za odstranjevanje

To zdravilo lahko predstavlja tveganje za okolje (glejte poglavje 5.3).

Neuporabljeno zdravilo ali odpadni material zavržite v skladu z lokalnimi predpisi.

7. IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

PIERRE FABRE MEDICAMENT
Les Cauquillous
81500 Laval
Francija

8. ŠTEVILKA (ŠTEVILKE) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET Z ZDRAVILOM

EU/1/18/1311/001

9. DATUM PRIDOBITVE/PODALJŠANJA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Datum prve odobritve: 31. avgust 2018
Datum zadnjega podaljšanja: 26. maj 2023

10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA

Podrobne informacije o zdravilu so objavljene na spletni strani Evropske agencije za zdravila
<https://www.ema.europa.eu>.

PRILOGA II

- A. PROIZVAJALEC, ODGOVOREN ZA SPROŠČANJE SERIJ**
- B. POGOJI ALI OMEJITVE GLEDE OSKRBE IN UPORABE**
- C. DRUGI POGOJI IN ZAHTEVJE DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**
- D. POGOJI ALI OMEJITVE V ZVEZI Z VARNO IN UČINKOVITO UPORABO ZDRAVILA**

A. PROIZVAJALEC, ODGOVOREN ZA SPROŠČANJE SERIJ

Ime in naslov proizvajalca, odgovornega za sproščanje serij

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

B. POGOJI ALI OMEJITVE GLEDE OSKRBE IN UPORABE

Predpisovanje in izdaja zdravila je le na recept s posebnim režimom (glejte Prilogo I: Povzetek glavnih značilnosti zdravila, poglavje 4.2).

C. DRUGI POGOJI IN ZAHTEVE DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

- **Redna posodobljena poročila o varnosti zdravila (PSUR)**

Zahteve glede predložitve PSUR za to zdravilo so določene v seznamu referenčnih datumov EU (seznamu EURD), opredeljenem v členu 107c(7) Direktive 2001/83/ES, in vseh kasnejših posodobitvah, objavljenih na evropskem spletnem portalu o zdravilih.

D. POGOJI ALI OMEJITVE V ZVEZI Z VARNO IN UČINKOVITO UPORABO ZDRAVILA

- **Načrt za obvladovanje tveganj (RMP)**

Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom bo izvedel zahtevane farmakovigilančne aktivnosti in ukrepe, podrobno opisane v sprejetem RMP, predloženem v modulu 1.8.2 dovoljenja za promet z zdravilom, in vseh nadaljnjih sprejetih posodobitvah RMP.

Posodobljen RMP je treba predložiti:

- na zahtevo Evropske agencije za zdravila;
- ob vsakršni spremembi sistema za obvladovanje tveganj, zlasti kadar je tovrstna sprememba posledica prejema novih informacij, ki lahko privedejo do znatne spremembe razmerja med koristmi in tveganji, ali kadar je ta sprememba posledica tega, da je bil dosežen pomemben mejnik (farmakovigilančni ali povezan z zmanjševanjem tveganja).
- **Dodatni ukrepi za zmanjševanje tveganj**

Pred prihodom zdravila Nerlynx na trg v posamezni državi članici se mora imetnik dovoljenja za promet z zdravilom s pristojnim nacionalnim organom dogovoriti o vsebini in obliki izobraževalnega programa, vključno s sredstvi obveščanja, načini razdeljevanja in vsemi drugimi vidiki programa.

Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom mora zagotoviti, da je v vsaki državi članici, v kateri se zdravilo Nerlynx trži, vsem zdravstvenim delavcem, za katere se pričakuje, da bodo predpisovali/izdajali zdravilo Nerlynx, in vsem bolnikom/skrbnikom, za katere se pričakuje, da bodo uporabljali zdravilo Nerlynx, zagotovljen dostop do naslednjih izobraževalnih gradiv oziroma prejmejo ta gradiva:

- izobraževalno gradivo za zdravnike;

- paket izobraževalnih gradiv za bolnika.

Izobraževalno gradivo za zdravnike mora vsebovati:

- o povzetek glavnih značilnosti zdravila;
 - o vodnik za zdravstvene delavce;
 - o izobraževalno gradivo za bolnike.
- **Vodnik za zdravstvene delavce** mora vsebovati naslednje ključne elemente:
- o ime zdravila, učinkovino in odobrene indikacije zdravila;
 - o ustrezne informacije o varnostnem tveganju glede „toksičnosti za prebavila (driske)“ (npr. resnost, izrazitost, pogostnost, čas do prvega pojava, trajanje, reverzibilnost neželenega dogodka, kot je smiselno);
 - o podrobnosti o populaciji, pri kateri je tveganje večje;
 - o ključno sporočilo, ki ga je treba podati pri svetovanju bolnikom o načinu preprečevanja in zmanjševanja toksičnosti za prebavila z ustreznim spremljanjem in obvladovanjem:
 - o profilaktično zdravljenje z zdravili za zdravljenje driske;
 - o spremembe prehrane;
 - o prilagoditev odmerka (v skladu s smernicami za prilagoditev odmerkov)/prekinitev zdravljenja;
 - o pomembnost izročitve izobraževalnega gradiva bolnikom/skrbnikom ob koncu svetovanja;
 - o opombe o pomembnosti poročanja neželenih učinkov zdravila.

➤ **Izobraževalno gradivo za bolnike:**

Paket izobraževalnih gradiv za bolnika mora vsebovati:

- o navodilo za uporabo;
- o vodnik o zdravljenju za bolnika/skrbnika;
- o „Dnevnik zdravljenja“.

Vodnik o zdravljenju za bolnika/skrbnika mora vsebovati naslednja ključna sporočila (v poljudnem jeziku):

- ime zdravila, učinkovino in odobrene indikacije zdravila;
- ustrezne informacije o toksičnosti za prebavila (driski) (npr. podrobno navedene znake in simptome [resnost, izrazitost, pogostnost, čas do prvega pojava, trajanje, tveganja in posledice]);
- ključna sporočila o načinu preprečevanja in zmanjševanja toksičnosti za prebavila z ustreznim spremljanjem (s sklicem na dnevnik zdravljenja) in ukrepi:
 - o profilaktično zdravljenje z zdravili za zdravljenje driske;

- o spremembe prehrane;
 - o kdaj obvestiti zdravstvene delavce in pomembnost obveščanja za nadaljnjo prilagoditev zdravljenja;
- opomba o pomembnosti branja navodila za uporabo;
- opombe o pomembnosti poročanja neželenih učinkov zdravila.

PRILOGA III
OZNAČEVANJE IN NAVODILO ZA UPORABO

A. OZNAČEVANJE

PODATKI NA ZUNANJI OVOJNINI IN PRIMARNI OVOJNINI**ŠKATLA IN PLASTENKA****1. IME ZDRAVILA**

Nerlynx 40 mg filmsko obložene tablete
neratinib

2. NAVEDBA ENE ALI VEČ UČINKOVIN

Ena filmsko obložena tableta vsebuje neratinibjev maleat v količini, ki ustreza 40 mg neratiniba.

3. SEZNAM POMOŽNIH SNOVI**4. FARMACEVTSKA OBLIKA IN VSEBINA**

180 tablet

5. POSTOPEK IN POT UPORABE ZDRAVILA

Pred uporabo preberite priloženo navodilo!
peroralna uporaba

**6. POSEBNO OPOZORILO O SHRANJEVANJU ZDRAVILA ZUNAJ DOSEGA IN
POGLEDA OTROK**

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

7. DRUGA POSEBNA OPOZORILA, ČE SO POTREBNA

Ne pogoltnite sušilnega sredstva.

8. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA

EXP

9. POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE

Plastenko shranjujte tesno zaprto za zagotovitev zaščite pred vlago.

10. POSEBNI VARNOSTNI UKREPI ZA ODSTRANJEVANJE NEUPORABLJENIH ZDRAVIL ALI IZ NJIH NASTALIH ODPADNIH SNOVI, KADAR SO POTREBNI

Neuporabljen zdravilo ali odpadni material zavržite v skladu z lokalnimi predpisi.

11. IME IN NASLOV IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

PIERRE FABRE MEDICAMENT
Les Cauquillous
81500 Lavaur
Francija

12. ŠTEVILKA DOVOLJENJA ZA PROMET

EU/1/18/1311/001

13. ŠTEVILKA SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAJANJA ZDRAVILA

15. NAVODILA ZA UPORABO

16. PODATKI V BRILLOVI PISAVI

Škatla:
nerlynx 40 mg

17. EDINSTVENA OZNAKA – DVODIMENZIONALNA ČRTNA KODA

Škatla:
Vsebuje dvodimenzionalno črtno kodo z edinstveno oznako.

18. EDINSTVENA OZNAKA – V BERLJIVI OBLIKI

Škatla:
PC
SN
NN

B. NAVODILO ZA UPORABO

Navodilo za uporabo

Nerlynx 40 mg filmsko obložene tablete neratinib

Pred začetkom jemanja zdravila natančno preberite navodilo, ker vsebuje za vas pomembne podatke!

- Navodilo shranite. Morda ga boste želeli ponovno prebrati.
- Če imate dodatna vprašanja, se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom.
- Zdravilo je bilo predpisano vam osebno in ga ne smete dajati drugim. Njim bi lahko celo škodovalo, čeprav imajo znake bolezni, podobne vašim.
- Če opazite kateri koli neželeni učinek, se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom. Posvetujte se tudi, če opazite katere koli neželene učinke, ki niso navedeni v tem navodilu. Glejte poglavje 4.

Kaj vsebuje navodilo

1. Kaj je zdravilo Nerlynx in za kaj ga uporabljamo
2. Kaj morate vedeti, preden boste vzeli zdravilo Nerlynx
3. Kako jemati zdravilo Nerlynx
4. Možni neželeni učinki
5. Shranjevanje zdravila Nerlynx
6. Vsebina pakiranja in dodatne informacije

1. Kaj je zdravilo Nerlynx in za kaj ga uporabljamo

Kaj je zdravilo Nerlynx

Zdravilo Nerlynx vsebuje učinkovino neratinib. Pripada skupini zdravil, imenovanih zaviralci tirozin-kinaze, ki se uporabljajo za zaviranje rakavih celic in zdravljenje raka dojke.

Za kaj se zdravilo Nerlynx uporablja

Zdravilo Nerlynx se uporablja pri bolnikih z rakom dojke zgodnje stopnje, ki:

- je pozitiven za hormonski receptor (HR-pozitiven) in pozitiven za prekomerno izražen/pomnožen humani epidermalni receptor 2 za rastni faktor (HER2-pozitiven) in
- je bil že zdravljen s terapijo s trastuzumabom, ki se je zaključila pred manj kot enim letom.

Receptor HER2 je beljakovina, ki jo je mogoče najti na površini celic v telesu. Pomaga nadzorovati rast zdravih celic dojke. Pri raku dojke s prekomerno izraženim/pomnoženim HER2 imajo rakave celice na površini povečano število receptorjev HER2. Zato se rakave celice hitreje delijo in hitreje rastejo. Hormonski receptorji so prav tako beljakovine, izražene v celicah nekaterih določenih tkiv. Estrogeni in progesteron se vežejo na te beljakovine in uravnavajo celično aktivnost. Pri HR-pozitivnem raku dojke lahko estrogeni in progesteron pospešujejo rast in delitev tumorskih celic.

Pred uporabo zdravila Nerlynx je treba preveriti, ali je rak pri vas HR-pozitiven in s prekomerno izraženim/pomnoženim HER2. Prav tako mora za vas veljati, da ste se že zdravili s trastuzumabom.

Kako zdravilo Nerlynx deluje?

Zdravilo Nerlynx deluje tako, da zavira receptorje HER2 na rakavih celicah. S tem pripomore k zaustavitvi delitve in rasti celic.

2. Kaj morate vedeti, preden boste vzeli zdravilo Nerlynx

Ne jemljite zdravila Nerlynx:

- če ste alergični na neratinib ali katero koli sestavino tega zdravila (navedeno v poglavju 6);
- če imate hude težave z jetri (stopnje C po Child-Pughovi klasifikaciji);
- če jemljete zdravilo, ki močno inducira jetrne encime (CYP3A4), in/ali prenašalce zdravil (P-gp), kot so:
 - rifampicin (zdravilo za tuberkulozo);
 - karbamazepin ali fenitoin (zdravila za preprečevanje epileptičnih napadov);
 - šentjanževka (zdravilo rastlinskega izvora za depresijo).

Opozorila in previdnostni ukrepi

Pred začetkom jemanja zdravila Nerlynx se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom.

Ko začnete jemati zdravilo Nerlynx, morate vzeti zdravilo za zdravljenje driske.

Zdravilo Nerlynx lahko v zgodnjem obdobju zdravljenja povzroči drisko. Lahko se pojavi več kot enkrat. Jemati morate zdravilo za zdravljenje driske, ki vam ga je priporočil zdravnik, da ta ne postane resna in da med zdravljenjem z zdravilom Nerlynx ne bi dehidrirali. Za obvladovanje driske bodo lahko potrebne spremembe prehrane (vključno s prilagojenim vnosom tekočine) in ustrezne prilagoditve odmerka zdravila Nerlynx.

Testi in pregledi za odkrivanje težav z jetri

Zdravilo Nerlynx lahko povzroči spremembe delovanja jeter – te se pokažejo pri preiskavah krvi. Pred zdravljenjem z zdravilom Nerlynx in med njim bo vaš zdravnik opravil preiskavo krvi. Če bodo preiskave delovanja jeter pokazale hude težave, bo zdravnik zdravljenje z zdravilom Nerlynx prekinil.

Zdravnik vas mora skrbno spremljati, če je pri vas prisotno katero od naslednjih stanj:

- zmanjšano delovanje ledvic;
- kronična bolezen prebavil;
- motnje v delovanju srca ali če imate anamnezo bolezni srca;
- bolezni kože in podkožja.

Starejši:

Če ste stari 65 let ali več, vas mora zdravnik skrbno spremljati.

Otroci in mladostniki

Ne uporabljajte pri otrocih in mladostnikih, mlajših od 18 let. Varnosti in učinkovitosti zdravila Nerlynx v tej starostni skupini niso preučevali.

Druga zdravila in zdravilo Nerlynx

Obvestite zdravnika ali farmacevta, če jemljete, ste pred kratkim jemali ali pa boste morda začeli jemati katero koli drugo zdravilo. Učinkovitost in/ali varnost zdravila Nerlynx in/ali drugih zdravil je lahko ob sočasni uporabi spremenjena. To morate storiti, ker lahko zdravilo Nerlynx vpliva na način delovanja nekaterih drugih zdravil. Poleg tega lahko tudi nekatera druga zdravila vplivajo na način delovanja zdravila Nerlynx.

V nekaterih primerih lahko zdravnik prilagodi odmere ali bolnika skrbno spremlja.

Zdravnika ali farmacevta zlasti obvestite, če jemljete katero od naslednjih zdravil:

- rifampicin – zdravilo za tuberkulozo;
- karbamazepin, fenobarbital, fenitoin ali primidon – zdravila za preprečevanje epileptičnih napadov;
- šentjanževko – zdravilo rastlinskega izvora za depresijo;
- ketokonazol, vorikonazol, itraconazol ali flukonazol – zdravila za glivične okužbe;
- eritromicin, klaritromicin, troleandomicin ali ciprofloksacin – zdravila za bakterijske okužbe;
- zaviralce proteaz (kot so ritonavir, lopinavir, sakvinavir, nelfinavir, atazanavir, indinavir, efavirenz, etravirin) ali zdravilo, ki se uporablja v kombinaciji s protiretrovirusnim zdravljenjem pri HIV (kobicistat) – protivirusna zdravila;

- nefazodon – zdravilo za zdravljenje depresije;
- diltiazem ali verapamil – zdravila za visok krvni tlak in bolečine v prsnem košu;
- bosentan – zdravilo za visok krvni tlak v pljučni arteriji;
- dabigatran ali digoksin – zdravilo za težave s srcem;
- statin (kot je rosuvastatin) – zdravilo za zdravljenje visokega holesterola;
- doksametazon – protivnetno zdravilo (kortikosteroidi);
- kolhicin – protivnetno zdravilo, ki se uporablja za zdravljenje protina;
- irinotekan – zdravilo, ki se uporablja pri kolorektalnemu raku;
- sulfasalazin – protivnetno zdravilo za črevesje;
- ciklosporin, everolimus, sirolimus in takrolimus – imunosupresivno zdravilo;
- fluvoksamin – zdravilo, ki se uporablja za zdravljenje depresivnih stanj in obsesivno kompulzivnih motenj;
- zdravila za težave z želodcem:
 - uporaba „zaviralcev protonske črpalke“ ali PPI (kot so lansoprazol, omeprazol) se ne priporoča;
 - antagonisti receptorja H₂ (kot je ranitidin). Zdravilo Nerlynx je treba vzeti vsaj 2 uri pred ali oziroma 10 ur po zaužitju antagonista receptorja H₂.
 - antacidi – med jemanjem odmerka teh zdravil in odmerka zdravila Nerlynx naj pretečejo vsaj tri ure.

Če kar koli od zgoraj naštetega velja za vas (ali če o tem niste prepričani), se pred jemanjem zdravila Nerlynx posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom.

Zdravilo Nerlynx skupaj s hrano in pijačo

Med jemanjem zdravila Nerlynx ne uživajte grenivk ali granatnih jabolk – to pomeni, da jih ne smete jesti, piti soka iz njih in uživati prehranskih dopolnil, ki bi jih lahko vsebovala. To morate upoštevati zato, ker lahko ta sadeža medsebojno delujeta z zdravilom Nerlynx in vplivata na njegovo delovanje.

Nosečnost

Če ste noseči, bo zdravnik ocenil možne koristi za vas in tveganje za plod, preden vam bo dal to zdravilo. Če zanosite med jemanjem tega zdravila, bo zdravnik ocenil možne koristi za vas in tveganje za plod, ki jih pomeni nadaljevanje zdravljenja s tem zdravilom.

Kontracepcija

Ženske, ki bi lahko zanosile, morajo uporabljati učinkovito metodo kontracepcije, vključno s pregradno metodo:

- med jemanjem zdravila Nerlynx in
- en mesec po koncu zdravljenja.

Moški morajo uporabljati učinkovito pregradno metodo kontracepcije, kot je kondom:

- med jemanjem zdravila Nerlynx in
- tri mesece po koncu zdravljenja.

Dojenje

Če dojite ali nameravate dojeti, se pred jemanjem zdravila Nerlynx posvetujte z zdravnikom, saj ni znano, ali lahko majhne količine tega zdravila preidejo v vaše mleko. Zdravnik se bo z vami posvetoval o koristih in tveganjih jemanja zdravila Nerlynx v tem obdobju.

Vpliv na sposobnost upravljanja vozil in strojev

Zdravilo Nerlynx ima blag vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja strojev. Neželeni učinki zdravila Nerlynx (na primer dehidracija in omotica zaradi driske, utrujenost in omedlevica) lahko vplivajo na izvajanje opravil, pri katerih so potrebne sposobnost presoje, motorične spretnosti ali kognitivne sposobnosti.

3. Kako jemati zdravilo Nerlynx

Pri jemanju tega zdravila natančno upoštevajte navodila zdravnika. Če ste negotovi, se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom.

Kakšen je priporočeni odmerek zdravila Nerlynx

Priporočeni odmerek zdravila Nerlynx je šest tablet enkrat dnevno (skupaj 240 mg).

- Tablete vzemite skupaj s hrano. Ne drobite jih in jih ne raztapljajte.
- Vse tablete vzemite skupaj z vodo, približno ob istem času vsak dan, po možnosti zjutraj.

Zdravljenje traja eno leto.

V primeru neželenih učinkov lahko zdravnik prilagodi odmerek oziroma začasno ali trajno prekine zdravljenje.

Ko začnete jemati zdravilo Nerlynx, morate vzeti zdravilo za zdravljenje driske.

Zdravilo Nerlynx lahko v zgodnjem obdobju zdravljenja povzroči drisko, razen če za njeno preprečevanje in zmanjševanje jemljete zdravila za zdravljenje driske. Driska se običajno pojavlja v zgodnjem obdobju zdravljenja z zdravilom Nerlynx in je lahko tako huda in ponavljajoča, da dehidrirate. Zdravnik vam bo povedal, kako prilagoditi prehrano in vnos tekočine.

- Skupaj s prvim odmerkom zdravila Nerlynx začnite jemati zdravilo za zdravljenje driske, ki vam ga je predpisal zdravnik.
- Zdravnik vam bo povedal, kako jemati zdravilo za zdravljenje driske.
- Zdravilo za zdravljenje driske jemljite v obdobju prvega oziroma prvih dveh mesecev zdravljenja z zdravilom Nerlynx. Zdravnik vam bo povedal, ali morate za nadzor driske po prvih dveh mesecih še jemati zdravilo za zdravljenje driske.
- Zdravnik vam bo tudi povedal, ali morate zaradi driske spremeniti odmerek zdravila Nerlynx.

Če ste vzeli večji odmerek zdravila Nerlynx, kot bi smeli, se takoj obrnite na zdravnika ali bolnišnico. S seboj vzemite pakiranje zdravila.

Nekateri neželeni učinki, povezani s tem, da ste vzeli več zdravila Nerlynx, kot bi smeli, so driska, siljenje na bruhanje, bruhanje in dehidracija.

Če ste pozabili vzeti zdravilo Nerlynx

- Če pozabite vzeti odmerek, naslednji odmerek vzemite naslednji dan.
- Ne vzemite dvojnega odmerka, če ste pozabili vzeti prejšnji odmerek.

Če ste prenehali jemati zdravilo Nerlynx

- Ne prenehajte jemati zdravila Nerlynx, ne da bi se o tem posvetovali z zdravnikom.

Če imate dodatna vprašanja o uporabi zdravila, se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom.

4. Možni neželeni učinki

Kot vsa zdravila ima lahko tudi to zdravilo neželene učinke, ki pa se ne pojavijo pri vseh bolnikih. Pri tem zdravilu se lahko pojavijo naslednji neželeni učinki:

Driska

Zdravilo Nerlynx lahko v zgodnjem obdobju zdravljenja povzroči drisko (povečana pogostost odvajanja na dan in/ali spremembe konsistence blata), razen če za njeno preprečevanje in zmanjševanje jemljete zdravila za zdravljenje driske. Driska je lahko huda in lahko dehidrirate. Za več informacij o zdravilu za zdravljenje driske, ki ga morate vzeti hkrati z zdravilom Nerlynx, glejte poglavje 3.

Z zdravnikom se posvetujte, če:

- imate drisko, ki ne izgine – lahko vam svetuje, kako jo nadzorovati;
- se zaradi driske počutite omotično ali šibko. Če vaš zdravnik ni dosegljiv, takoj odidite v bolnišnico.

Težave z jetri

Zdravilo Nerlynx lahko povzroči spremembe delovanja jeter – te se pokažejo v preiskavah krvi. Znake ali simptome težav z jetri (npr. rumeno kožo in/ali oči, temen urin ali svetlo blato) lahko imate ali pa tudi ne. Pred zdravljenjem z zdravilom Nerlynx in med njim bo vaš zdravnik opravil preiskave krvi. Če bodo testi delovanja jeter pokazali hude težave, bo zdravnik zdravljenje z zdravilom Nerlynx prekinil.

Drugi neželeni učinki

Obvestite zdravnika ali farmacevta, če opazite katerega od naslednjih neželenih učinkov:

Zelo pogosti (pojavi se lahko pri več kot 1 od 10 bolnikov):

- driska;
- bolečine v trebuhu, občutek siljenja na bruhanje (navzea), bruhanje, zmanjšan tek;
- vnetje ustne sluznice, vključno z mehurčki ali razjedami v ustih;
- izpuščaj;
- mišični krči;
- občutek hude utrujenosti.

Pogosti (pojavi se lahko pri največ 1 od 10 bolnikov):

- pekoč občutek med uriniranjem, pogosta in nujna potreba po uriniranju (lahko gre za simptome okužbe sečil);
- dehidracija;
- omedlevica;
- krvavitev iz nosu;
- blaga razdraženost želodca (napihjenost, prebavne motnje);
- suha usta;
- spremembe izvidov jetrnih testov (povišane vrednosti encimov, ki se imenujejo alanin-aminotransferaza in aspartat-aminotransferaza);
- težave z nohti, vključno s cepljenjem ali spremembo barve;
- suha koža, vključno z razpokano kožo;
- spremembe pri preiskavi delovanja ledvic;
- izguba telesne mase.

Občasni (pojavi se lahko pri največ 1 od 100 bolnikov):

- odpoved ledvic;
- spremembe pri izvidih jetrnih testov (npr. povečan bilirubin v krvi).

Če opazite katerega od zgoraj navedenih neželenih učinkov, o tem obvestite zdravnika ali farmacevta.

Poročanje o neželenih učinkih

Če opazite katerega koli izmed neželenih učinkov, se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom. Posvetujte se tudi, če opazite neželene učinke, ki niso navedeni v tem navodilu. O neželenih učinkih lahko poročate tudi neposredno na [nacionalni center za poročanje](#), ki je naveden v [Prilogi V](#). S tem, ko poročate o neželenih učinkih, lahko prispevate k zagotovitvi več informacij o varnosti tega zdravila.

5. Shranjevanje zdravila Nerlynx

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

Tega zdravila ne smete uporabljati po datumu izteka roka uporabnosti, ki je naveden na plastenki in škatli poleg oznake „EXP“. Rok uporabnosti zdravila se izteče na zadnji dan navedenega meseca.

Za shranjevanje zdravila ni posebnih temperaturnih omejitev.
Plastenko shranjujte tesno zaprto za zagotovitev zaščite pred vlago.

Če opazite kakršne koli znake, da je ovojnina poškodovana, ali znake, da je bila že odprta (npr. če je notranja zaščitna folija pretrgana), zdravila Nerlynx ne uporabljajte.

Zdravila ne smete odvreči v odpadne vode ali med gospodinjske odpadke. O načinu odstranjevanja zdravila, ki ga ne uporabljate več, se posvetujte s farmacevtom. Taki ukrepi pomagajo varovati okolje.

6. Vsebina pakiranja in dodatne informacije

Kaj vsebuje zdravilo Nerlynx

- Učinkovina je neratinib. Ena filmsko obložena tableta vsebuje neratinibijev maleat v količini, ki ustreza 40 mg neratiniba.
- Druge sestavine zdravila so:
 - jedro tablete: manitol (E421), mikrokristalna celuloza, krospovidon, povidon, brezvodni koloidni silicijev dioksid, magnezijev stearat;
 - obloga tablete: polivinilalkohol, titanov dioksid (E171), makrogol, smukec, rdeči železov oksid (E172).

Izgled zdravila Nerlynx in vsebina pakiranja

Filmsko obložene tablete so rdeče barve in ovalne oblike, na eni strani je vanje vtisnjena oznaka W104, na drugi pa so brez nje.

Filmsko obložene tablete zdravila Nerlynx so pakirane v belo, zaobljeno plastenko iz polietilena visoke gostote (HDPE) s polipropilensko za otroke varno zaporko in induktivno zavarjeno notranjo zaščitno folijo, zaradi česar je takoj vidno, ali je bila plastenka že odprta. Ena plastenka vsebuje 180 filmsko obloženih tablet.

V vsaki plastenki je tabletam priložen vsebnik iz HDPE s sušilnim sredstvom v obliki 1 g silikagela. Ne pogoltnite sušilnega sredstva. Obdržite ga znotraj plastenke.

Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom

PIERRE FABRE MEDICAMENT

Les Cauquillous

81500 Lavaur

Francija

Proizvajalec

Pierre Fabre Médicament Production – Cahors

Site de Cahors

Le Payrat

46000 Cahors

Francija

Navodilo je bilo nazadnje revidirano dne MM/LLLL.

Drugi viri informacij

Podrobne informacije o zdravilu so objavljene na spletni strani Evropske agencije za zdravila:

<https://www.ema.europa.eu>.
