

**ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ Ι**  
**ΠΕΡΙΛΗΨΗ ΤΩΝ ΧΑΡΑΚΤΗΡΙΣΤΙΚΩΝ ΤΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ**

▼ Το φάρμακο αυτό τελεί υπό συμπληρωματική παρακολούθηση. Αυτό θα επιτρέψει τον γρήγορο προσδιορισμό νέων πληροφοριών ασφάλειας. Ζητείται από τους επαγγελματίες υγείας να αναφέρουν οποιεσδήποτε πιθανολογούμενες ανεπιθύμητες ενέργειες. Βλ. παράγραφο 4.8 για τον τρόπο αναφοράς ανεπιθύμητων ενεργειών.

## 1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

Nerlynx 40 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία

## 2. ΠΟΙΟΤΙΚΗ ΚΑΙ ΠΟΣΟΤΙΚΗ ΣΥΝΘΕΣΗ

Κάθε επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο περιέχει μηλεϊνική νερατινίμπη, ισοδύναμη με 40 mg νερατινίμπης.

Για τον πλήρη κατάλογο των εκδόχων, βλ. παράγραφο 6.1.

## 3. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ

Επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο.

Ωοειδή, κόκκινα, επικαλυμμένα με λεπτό-υμένιο δισκία με χαραγμένη την ένδειξη «W104» στη μία πλευρά. Τα δισκία έχουν διαστάσεις 10,5 mm x 4,3 mm και πάχος 3,1 mm.

## 4. ΚΛΙΝΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

### 4.1 Θεραπευτική ένδειξη

Το Nerlynx ενδείκνυται για την παρατεταμένη ενισχυτική θεραπεία ενήλικων ασθενών με θετικό σε ορμονικούς υποδοχείς καρκίνο του μαστού αρχικού σταδίου με υπερέκφραση/ενίσχυση του HER2, οι οποίοι έχουν ολοκληρώσει ενισχυτική θεραπεία με βάση την τραστοζουμάμπη μέσα στο προηγούμενο έτος.

### 4.2 Δοσολογία και τρόπος χορήγησης

Η έναρξη και η επίβλεψη της θεραπείας με Nerlynx πρέπει να πραγματοποιείται από γιατρό με εμπειρία στη χορήγηση αντικαρκινικών φαρμακευτικών προϊόντων.

#### Δοσολογία

Η συνιστώμενη δόση του Nerlynx είναι 240 mg (έξι δισκία των 40 mg) και λαμβάνεται από το στόμα μία φορά την ημέρα, επί ένα έτος. Το Nerlynx πρέπει να λαμβάνεται με τροφή, κατά προτίμηση το πρωί. Οι ασθενείς πρέπει να ξεκινούν τη θεραπεία εντός 1 έτους από την ολοκλήρωση της θεραπείας με τραστοζουμάμπη.

#### *Τροποποίηση της δόσης λόγω ανεπιθύμητων ενεργειών*

Η τροποποίηση της δόσης του Nerlynx συνιστάται βάσει της ατομικής ασφάλειας και ανεκτικότητας. Η αντιμετώπιση ορισμένων ανεπιθύμητων ενεργειών ενδέχεται να απαιτεί διακοπή της δόσης ή/και μείωση της δόσης, όπως αναφέρεται στον Πίνακα 1, Πίνακα 2, Πίνακα 3 και Πίνακα 4.

Διακοπή της θεραπείας με Nerlynx για τους ασθενείς οι οποίοι:

- Δεν κατάφεραν να επανέλθουν στον βαθμό 0 από τον βαθμό 1 σε ό,τι αφορά την τοξικότητα της θεραπείας,
- Εμφάνισαν τοξικότητα που προκάλεσε καθυστέρηση της θεραπείας > 3 εβδομάδων, ή
- Έχουν δυσανεξία στη δόση των 120 mg ημερησίως.

Υπάρχουν και άλλες κλινικές καταστάσεις που μπορεί να οδηγήσουν στην προσαρμογή της δόσης (π.χ. μη ανεκτές τοξικότητες, επίμονες ανεπιθύμητες ενέργειες βαθμού 2, κ.λπ.)

**Πίνακας 1: Τροποποίηση της δόσης Nerlynx λόγω ανεπιθύμητων ενεργειών**

Επίπεδο δόσης	Δόση Nerlynx
Συνιστώμενη δόση έναρξης	240 mg ημερησίως
Πρώτη μείωση της δόσης	200 mg ημερησίως
Δεύτερη μείωση της δόσης	160 mg ημερησίως
Τρίτη μείωση της δόσης	120 mg ημερησίως

**Πίνακας 2: Τροποποιήσεις της δόσης Nerlynx και διαχείριση – γενικές τοξικότητες\***

Βαρύτητα της τοξικότητας <sup>†</sup>	Μέτρα
Βαθμός 3	Σταματήστε τη θεραπεία με Nerlynx μέχρι την επάνοδο σε βαθμό 0-1 ή στις αρχικές τιμές εντός 3 εβδομάδων από τη διακοπή της θεραπείας. Στη συνέχεια, ξαναρχίστε τη θεραπεία με την αμέσως χαμηλότερη δόση. Εάν η τοξικότητα βαθμού 3 δεν υποχωρήσει εντός 3 εβδομάδων, διακόψτε οριστικά τη θεραπεία με Nerlynx.
Βαθμός 4	Διακόψτε οριστικά τη θεραπεία με Nerlynx.

\* Ανατρέξτε στον Πίνακα 3 και Πίνακα 4 παρακάτω για τη διαχείριση της διάρροιας και της ηπατοτοξικότητας  
<sup>†</sup> Με βάση τα Κοινά Κριτήρια Προσδιορισμού Ανεπιθύμητων Ενεργειών έκδοση 4.0 (CTCAE)

*Τροποποιήσεις της δόσης λόγω διάρροιας*

Η διαχείριση της διάρροιας απαιτεί την ορθή χρήση αντιδιαρροϊκού φαρμακευτικού προϊόντος, αλλαγές στη διατροφή και κατάλληλη τροποποίηση της δόσης του Nerlynx. Οι κατευθυντήριες γραμμές για την προσαρμογή της δόσης του Nerlynx σε περιπτώσεις διάρροιας αναφέρονται στον Πίνακα 3.

**Πίνακας 3: Τροποποιήσεις δόσης λόγω διάρροιας**

Βαρύτητα της διάρροιας*	Μέτρα
<ul style="list-style-type: none"> <li>Διάρροια βαθμού 1 [αύξηση &lt; 4 κενώσεων την ημέρα από τις αρχικές τιμές]</li> <li>Διάρροια βαθμού 2 [αύξηση 4-6 κενώσεων την ημέρα από τις αρχικές τιμές] για διάστημα &lt; 5 ημερών</li> <li>Διάρροια βαθμού 3 [αύξηση ≥ 7 κενώσεων την ημέρα από τις αρχικές τιμές, ακράτεια, ενδεικνυόμενη νοσηλεία, περιορισμένες δραστηριότητες αυτοφροντίδας] για διάστημα ≤ 2 ημερών</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Προσαρμογή της αντιδιαρροϊκής θεραπείας</li> <li>Αλλαγές στη διατροφή</li> <li>Για την αποφυγή αφυδάτωσης, η πρόσληψη υγρών πρέπει να διατηρείται σε περίπου 2 λίτρα ημερησίως</li> <li>Μόλις το συμβάν υποχωρήσει σε ≤ βαθμού 0-1 ή στις αρχικές τιμές, εξετάστε το ενδεχόμενο επανέναρξης της αντιδιαρροϊκής προφύλαξης, μετά από κάθε επακόλουθη χορήγηση του Nerlynx (ανατρέξτε στην παράγραφο 4.4).</li> </ul>

Βαρύτητα της διάρροιας*	Μέτρα
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Οποιοσδήποτε βαθμός με επιπλεγμένα χαρακτηριστικά<sup>†</sup></li> <li>• Διάρροια βαθμού 2 που διαρκεί επί 5 ημέρες ή περισσότερο<sup>‡</sup></li> <li>• Διάρροια βαθμού 3 που διαρκεί από 2 ημέρες έως 3 εβδομάδες<sup>‡</sup></li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Διακόψτε τη θεραπεία με Nerlynx</li> <li>• Αλλαγές στη διατροφή</li> <li>• Για την αποφυγή αφυδάτωσης, η πρόσληψη υγρών πρέπει να διατηρείται σε περίπου 2 λίτρα ημερησίως</li> <li>• Εάν η διάρροια υποχωρήσει σε βαθμού 0-1 εντός μίας εβδομάδας ή νωρίτερα, τότε ξαναρχίστε τη θεραπεία με την ίδια δόση Nerlynx.</li> <li>• Εάν η διάρροια υποχωρήσει σε βαθμού 0-1 σε περισσότερο από μία εβδομάδα, τότε ξαναρχίστε τη θεραπεία με μειωμένη δόση Nerlynx (βλ. Πίνακα 1).</li> <li>• Μόλις το συμβάν υποχωρήσει σε βαθμού 0-1 ή στις αρχικές τιμές, εξετάστε το ενδεχόμενο επανέναρξης της αντιδιαρροϊκής προφύλαξης, μετά από κάθε επακόλουθη χορήγηση του Nerlynx (ανατρέξτε στην παράγραφο 4.4).</li> <li>• Εάν η διάρροια βαθμού 3 επιμένει για περισσότερο από 3 εβδομάδες, διακόψτε οριστικά τη θεραπεία με Nerlynx.</li> </ul>
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Διάρροια βαθμού 4 [απειλητικές για τη ζωή συνέπειες, ενδείκνυται επείγουσα παρέμβαση]</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Διακόψτε οριστικά τη θεραπεία με Nerlynx</li> </ul>
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Η διάρροια επανεμφανίζεται με τη δόση των 120 mg την ημέρα σε βαθμού 2 ή μεγαλύτερου</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Διακόψτε οριστικά τη θεραπεία με Nerlynx</li> </ul>

\* Με βάση τα Κοινά Κριτήρια Προσδιορισμού Ανεπιθύμητων Ενεργειών έκδοση 4.0 (CTCAE)

<sup>†</sup> Στα επιπλεγμένα χαρακτηριστικά περιλαμβάνονται αφυδάτωση, πυρετός, υπόταση, νεφρική ανεπάρκεια ή ουδετεροπενία βαθμού 3 ή 4

<sup>‡</sup> Παρά τη χορήγηση αγωγής με τη βέλτιστη ιατρική θεραπεία

#### Τροποποιήσεις δόσης λόγω ηπατοτοξικότητας

Οι κατευθυντήριες γραμμές για την τροποποίηση της δόσης του Nerlynx σε περιπτώσεις ηπατικής τοξικότητας αναφέρονται στον Πίνακα 4. (βλ. παράγραφο 4.4).

#### Πίνακας 4: Τροποποιήσεις δόσης λόγω ηπατοτοξικότητας

Βαρύτητα ηπατοτοξικότητας*	Μέτρα
<ul style="list-style-type: none"> <li>• ALT Βαθμού 3 (&gt;5-20 x ULN) H</li> <li>• χολερυθρίνη βαθμού 3 (&gt;3-10 x ULN)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Διακόψτε τη θεραπεία με Nerlynx έως την υποχώρηση σε βαθμού 0-1</li> <li>• Αξιολογήστε εναλλακτικές αιτίες</li> <li>• Συνεχίστε τη θεραπεία με Nerlynx με την επόμενη χαμηλότερη δόση, εφόσον η υποχώρηση σε βαθμού 0-1 παρατηρηθεί εντός 3 εβδομάδων. Εάν ο βαθμός 3 ALT ή χολερυθρίνης εμφανιστεί ξανά παρά τη μείωση της δόσης, διακόψτε οριστικά τη θεραπεία με Nerlynx.</li> <li>• Εάν η ηπατοτοξικότητα βαθμού 3 επιμένει για περισσότερο από 3 εβδομάδες, διακόψτε οριστικά τη θεραπεία με Nerlynx.</li> </ul>

<b>Βαρύτητα ηπατοτοξικότητας*</b>	<b>Μέτρα</b>
<ul style="list-style-type: none"> <li>• ALT βαθμού 4 (&gt;20 x ULN) H</li> <li>• χολερυθρίνη βαθμού 4 (&gt;10 x ULN)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Διακόψτε οριστικά τη θεραπεία με Nerlynx</li> <li>• Αξιολογήστε εναλλακτικές αιτίες</li> </ul>

ULN=ανώτερο φυσιολογικό όριο, ALT= αμινοτρανσφεράση αλανίνης

\* Με βάση τα Κοινά Κριτήρια Προσδιορισμού Ανεπιθύμητων Ενεργειών έκδοση 4.0 (CTCAE)

#### *Παράλειψη δόσης*

Οι δόσεις που παραλείπονται δεν πρέπει να αντικαθίστανται και η θεραπεία πρέπει να συνεχίζεται με την επόμενη προγραμματισμένη ημερήσια δόση (βλ. παράγραφο 4.9).

#### *Γκρέιπφρουτ και ρόδι*

Δεν συνιστάται ταυτόχρονη χορήγηση νερατινίμπης με γκρέιπφρουτ ή ρόδι / χυμό γκρέιπφρουτ ή ροδιού (βλ. παράγραφο 4.4 και παράγραφο 4.5).

#### *Χρήση αναστολέων CYP3A4/Pgp*

Εάν ο αναστολέας δεν μπορεί να αποφευχθεί, μειώστε τη δόση του Nerlynx:

- σε 40 mg (ένα δισκίο των 40 mg) μία φορά την ημέρα με ισχυρό αναστολέα CYP3A4/Pgp.
- σε 40 mg (ένα δισκίο) μία φορά την ημέρα με μέτριο αναστολέα CYP3A4 / P-gp. Εάν είναι καλά ανεκτή, αυξήστε σε 80 mg για τουλάχιστον 1 εβδομάδα, στη συνέχεια σε 120 mg για τουλάχιστον 1 εβδομάδα και σε 160 mg ως μέγιστη ημερήσια δόση. Ο ασθενής πρέπει να παρακολουθείται προσεκτικά, ειδικά οι επιδράσεις στο ΓΕ, περιλαμβανομένων της διάρροιας και της ηπατοτοξικότητας.

Μετά τη διακοπή ενός ισχυρού ή μέτριου αναστολέα CYP3A4/Pgp, συνεχίστε με την προηγούμενη δόση Nerlynx των 240 mg (βλ. παράγραφο 4.4, παράγραφο 4.5 και παράγραφο 5.2).

#### *Ανταγωνιστές υποδοχέων H<sub>2</sub> και αντιόξινα*

Εάν χρησιμοποιούνται ανταγωνιστές υποδοχέων H<sub>2</sub>, το Nerlynx πρέπει να λαμβάνεται τουλάχιστον 2 ώρες πριν ή 10 ώρες μετά τη λήψη του ανταγωνιστή υποδοχέα H<sub>2</sub>. Πρέπει να εφαρμόζεται μεσολάβση τουλάχιστον 3 ωρών μεταξύ της δόσης Nerlynx και των αντιόξινων (βλ. παράγραφο 4.4, παράγραφο 4.5 και παράγραφο 5.2).

#### *Ειδικόι πληθυσμοί*

##### *Ασθενείς με νεφρική δυσλειτουργία*

Σε ασθενείς με ήπια έως μέτρια νεφρική δυσλειτουργία δεν απαιτείται προσαρμογή της δόσης. Το Nerlynx δεν έχει μελετηθεί σε ασθενείς με βαριά νεφρική δυσλειτουργία, περιλαμβανομένων των ασθενών που υποβάλλονται σε αιμοκάθαρση. Δεν συνιστάται χορήγηση της θεραπείας σε ασθενείς με βαριά νεφρική δυσλειτουργία ή ασθενείς που υποβάλλονται σε αιμοκάθαρση (βλ. παράγραφο 5.2).

##### *Ασθενείς με ηπατική δυσλειτουργία*

Σε ασθενείς με ηπατική δυσλειτουργία σταδίου A ή B κατά Child Pugh (ήπια έως μέτρια) δεν απαιτείται προσαρμογή της δόσης (βλ. παράγραφο 5.2).

##### *Ηλικιωμένοι*

Δεν απαιτείται προσαρμογή της δόσης. Δεν υπάρχουν δεδομένα για ασθενείς ηλικίας ≥85 ετών.

##### *Παιδιατρικός πληθυσμός*

Δεν υπάρχει σχετική χρήση του Nerlynx στον παιδιατρικό πληθυσμό για την ένδειξη του καρκίνου του μαστού.

### Τρόπος χορήγησης

Το Nerlynx προορίζεται για χρήση από το στόμα. Τα δισκία πρέπει να καταπίνονται ολόκληρα κατά προτίμηση με νερό, δεν πρέπει να θρυμματίζονται ή να διαλύονται και πρέπει να λαμβάνονται με τροφή, κατά προτίμηση το πρωί (βλ. παράγραφο 5.2).

### **4.3 Αντενδείξεις**

Υπερευαισθησία στη δραστική ουσία ή σε κάποιο από τα έκδοχα που αναφέρονται στην παράγραφο 6.1.

Συγχορήγηση με τα ακόλουθα φαρμακευτικά προϊόντα που αποτελούν ισχυρούς επαγωγείς των ισομορφών CYP3A4/Pgp του κυτοχρώματος P450, όπως (βλ. παράγραφο 4.5 και 5.2):

- καρβαμαζεπίνη, φαινυτοΐνη (αντεπιληπτικά)
- λειχηνόχορτο ή υπερικόν το διάτρητον (St John's wort) (*Hypericum perforatum*) (φυτικό προϊόν)
- ριφαμπικίνη (φάρμακο κατά του μυκοβακτηριδίου)

Βαριά ηπατική δυσλειτουργία (Κατηγορίας C κατά Child-Pugh) (βλ. παράγραφο 5.2).

### **4.4 Ειδικές προειδοποιήσεις και προφυλάξεις κατά τη χρήση**

#### Διάρροια

Διάρροια έχει αναφερθεί κατά τη διάρκεια της θεραπείας με Nerlynx (βλ. παράγραφο 4.2 και παράγραφο 4.8). Η διάρροια μπορεί να είναι βαριάς μορφής και να σχετίζεται με αφυδάτωση.

Η διάρροια παρατηρείται γενικά κατά την πρώτη ή δεύτερη εβδομάδα της θεραπείας με Nerlynx και μπορεί να είναι υποτροπιάζουσα.

Οι ασθενείς θα πρέπει να ενημερώνονται να ξεκινούν προφυλακτική θεραπεία με αντιδιαρροϊκό φαρμακευτικό προϊόν από την πρώτη δόση του Nerlynx και να διατηρούν τη συνήθη δοσολογία του αντιδιαρροϊκού φαρμακευτικού προϊόντος κατά τους πρώτους 1-2 μήνες της θεραπείας με Nerlynx, τιτλοποιώντας τη δόση ώστε να επιτυγχάνονται 1-2 κινήσεις του εντέρου την ημέρα.

#### Ηλικιωμένοι

Οι ηλικιωμένοι ασθενείς ( $\geq 65$  ετών) διατρέχουν υψηλότερο κίνδυνο νεφρικής ανεπάρκειας και αφυδάτωσης ως επιπλοκές της διάρροιας και οι ασθενείς αυτοί πρέπει να παρακολουθούνται προσεκτικά.

#### Ασθενείς με σημαντική χρόνια γαστρεντερική διαταραχή

Οι ασθενείς με σημαντική χρόνια γαστρεντερική διαταραχή με διάρροια ως μείζον σύμπτωμα δεν συμπεριλήφθηκαν στη βασική μελέτη και πρέπει να παρακολουθούνται προσεκτικά.

#### Νεφρική δυσλειτουργία

Οι ασθενείς με νεφρική δυσλειτουργία διατρέχουν μεγαλύτερο κίνδυνο επιπλοκών αφυδάτωσης σε περίπτωση που εμφανίσουν διάρροια, και αυτοί πρέπει να παρακολουθούνται προσεκτικά (βλ. παράγραφο 4.2 και παράγραφο 5.2).

#### Ηπατική λειτουργία

Έχουν αναφερθεί περιπτώσεις ηπατοτοξικότητας σε ασθενείς που έλαβαν Nerlynx. Οι εξετάσεις ηπατικής λειτουργίας, στις οποίες περιλαμβάνονται δείκτες όπως η αμινοτρανσφεράση αλανίνης (ALT), η ασπαρτική αμινοτρανσφεράση (AST) και η συνολική χολερυθρίνη, πρέπει να διενεργούνται την εβδομάδα 1, έπειτα σε μηνιαία βάση για τους πρώτους 3 μήνες και, στη συνέχεια, κάθε 6 εβδομάδες για όσο χρονικό διάστημα χορηγείται η θεραπεία ή ανάλογα με τις κλινικές ενδείξεις (βλ. παράγραφο 4.2).

Οι ασθενείς που εμφανίζουν διάρροια  $\geq$  βαθμού 3 που χρήζει ενδοφλέβιας θεραπείας με υγρά ή παρουσιάζουν οιαδήποτε σημεία ή συμπτώματα ηπατοτοξικότητας, όπως επιδείνωση της κόπωσης, ναυτία, έμετο, ίκτερο, πόνο ή ευαισθησία στο άνω δεξιά τεταρτημόριο της κοιλίας, πυρετό, εξάνθημα ή ηωσινοφιλία, πρέπει να αξιολογούνται για τυχόν αλλαγές στις εξετάσεις ηπατικής λειτουργίας. Στο πλαίσιο της αξιολόγησης της ηπατοτοξικότητας πρέπει επίσης να συλλέγονται δεδομένα σχετικά με τον χρόνο κλασματοποιημένης χολερυθρίνης και προθρομβίνης.

#### Λειτουργία αριστερής κοιλίας

Η δυσλειτουργία της αριστερής κοιλίας έχει συσχετισθεί με την αναστολή του HER2. Το Nerlynx δεν έχει μελετηθεί σε ασθενείς με κλάσμα εξώθησης αριστερής κοιλίας (LVEF) μικρότερο από το κατώτατο όριο ή με σημαντικό καρδιακό ιστορικό. Οι ασθενείς με γνωστούς παράγοντες καρδιακού κινδύνου πρέπει να υποβάλλονται σε παρακολούθηση της καρδιακής λειτουργίας, περιλαμβανομένου του LVEF, ανάλογα με τις κλινικές ενδείξεις.

#### Αναστολείς αντλίας πρωτονίων, ανταγωνιστές $H_2$ υποδοχέων και αντιόξινα

Θεραπείες που αυξάνουν το γαστρεντερικό pH μπορεί να μειώσουν την απορρόφηση της νερατινίμπης, μειώνοντας έτσι τη συστηματική έκθεση. Δεν συνιστάται η συγχορήγηση με αναστολείς αντλίας πρωτονίων (βλ. παράγραφο 4.5 και παράγραφο 5.2).

Σε περίπτωση ανταγωνιστών υποδοχέων  $H_2$  ή αντιόξινων, ωνοι τρόποι χορήγησης πρέπει να προσαρμοστούν (βλ. παράγραφο 4.2, παράγραφο 4.5 και παράγραφο 5.2).

#### Κύηση

Η νερατινίμπη μπορεί να προκαλέσει βλάβη στο κύημα όταν χορηγείται σε έγκυες γυναίκες (βλ. παράγραφο 4.6).

#### Διαταραχές του δέρματος και του υποδόριου ιστού

Το Nerlynx σχετίζεται με διαταραχές του δέρματος και του υποδόριου ιστού. Οι ασθενείς με συμπτωματικές διαταραχές του δέρματος και του υποδόριου ιστού πρέπει να παρακολουθούνται προσεκτικά (βλ. παράγραφο 4.8).

#### Συντρέχουσα θεραπεία με αναστολείς του CYP3A4 και P-gr

Η συντρέχουσα θεραπεία με ισχυρούς ή μέτριους αναστολείς του CYP3A4 και P-gr δεν συνιστάται λόγω του κινδύνου αυξημένης έκθεσης στη νερατινίμπη. Εάν ο αναστολέας δεν μπορεί να αποφευχθεί, πρέπει να γίνει προσαρμογή της δόσης του Nerlynx (βλ. παράγραφο 4.2, παράγραφο 4.5 και παράγραφο 5.2).

Η κατανάλωση χυμού γκρέιπφρουτ ή ροδιού πρέπει να αποφεύγεται κατά τη διάρκεια της θεραπείας με Nerlynx (βλ. παράγραφο 4.2 και παράγραφο 4.5).

#### Συντρέχουσα θεραπεία με μέτριους επαγωγείς του CYP3A4 και P-gr

Η συντρέχουσα θεραπεία με μέτριους επαγωγείς του CYP3A4 και P-gr δεν συνιστάται καθώς μπορεί να οδηγήσει σε απώλεια της αποτελεσματικότητας της νερατινίμπης (βλ. παράγραφο 4.5 και παράγραφο 5.2).

#### Ταυτόχρονη θεραπεία με υποστρώματα P-gr

Ασθενείς που λαμβάνουν ταυτόχρονα θεραπευτικούς παράγοντες με στενό θεραπευτικό παράθυρο των οποίων η απορρόφηση περιλαμβάνει P-gr μεταφορείς στο γαστρεντερικό σωλήνα, πρέπει να παρακολουθούνται προσεκτικά (βλ. παράγραφο 4.5 και παράγραφο 5.2).

### **4.5 Αλληλεπιδράσεις με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα και άλλες μορφές αλληλεπίδρασης**

#### Επιδράσεις άλλων ουσιών στη νερατινίμπη

Η νερατινίμπη μεταβολίζεται πρωτίστως από το CYP3A4 και είναι υπόστρωμα του P-gr.

### *Επαγωγείς CYP3A4 / P-gp*

Μια κλινική μελέτη έχει δείξει ότι η συντρέχουσα χρήση ισχυρών επαγωγέων CYP3A4 / P-gp μείωσε σημαντικά την έκθεση σε νερατινίμη, συνεπώς ταυτόχρονη χρήση νερατινίμης με ισχυρούς επαγωγείς CYP3A4/P-gp (π.χ. ισχυροί επαγωγείς: φαινυτοΐνη, καρβαμαζεπίνη, ριφαμπικίνη, φαινοβαρβιτάλη ή φυτικά παρασκευάσματα που περιέχουν λειχηνόχορτο (Υπερικόν το διάτρητον (St John's wort)) αντενδείκνυται. Η ταυτόχρονη χρήση νερατινίμης με μέτριους επαγωγείς CYP3A4 / P-gp δεν συνιστάται, καθώς μπορεί επίσης να οδηγήσει σε απώλεια αποτελεσματικότητας (π.χ. μέτριοι επαγωγείς: βοσεντάνη, εφαβιρένζη, ετραβιρίνη, φαινοβαρβιτάλη, πριμιδόνη, δεξαμεθαζόνη) (βλ. παράγραφο 4.3 και παράγραφο 5.2).

### *Αναστολείς CYP3A4/Pgp*

Μια κλινική μελέτη και προβλέψεις βάσει μοντέλου έχουν δείξει ότι η συντρέχουσα χρήση ισχυρών ή μέτριων αναστολέων CYP3A4/P-gp αύξησε σημαντικά τη συστηματική έκθεση σε νερατινίμη, συνεπώς η ταυτόχρονη χρήση της νερατινίμης με ισχυρούς και μέτριους αναστολείς του CYP3A4/P-gp (π.χ. ισχυροί αναστολείς: αταζαναβίρη, ινδιναβίρη, νεφαζοδόνη, νελφίναβιρη, ριτοναβίρη, σακουιναβίρη, λοπιναβίρη, κετοκοναζόλη, ιτρακοναζόλη, κλαριθρομυκίνη, τρολεανδομυκίνη, βορικοκοναζόλη και κομπισιστάτη· μέτριοι αναστολείς: σιπροφλοξασίνη, κυκλοσπορίνη, διλτιαζέμη, φλουκοναζόλη, ερυθρομυκίνη, φλουβοξαμίνη και βεραπαμίλη) δεν συνιστάται. Εάν ο αναστολέας δεν μπορεί να αποφευχθεί, πρέπει να γίνει προσαρμογή της δόσης του Nerlynx (βλ. παράγραφο 4.2, παράγραφο 4.4 και παράγραφο 5.2).

Το γκρέιπφρουτ/το ρόδι ή ο χυμός γκρέιπφρουτ/ροδιού ενδέχεται επίσης να αυξάνουν τη συγκέντρωση της νερατινίμης στο πλάσμα και πρέπει να αποφεύγονται (βλ. παράγραφο 4.2 και παράγραφο 4.4).

### *Αναστολείς αντλίας πρωτονίων, ανταγωνιστές H<sub>2</sub> υποδοχέων και αντιόξινα*

Η *in vitro* διαλυτότητα της νερατινίμης εξαρτάται από το pH. Η συντρέχουσα θεραπεία με ουσίες που αυξάνουν το γαστρικό pH μπορεί να μειώσει την απορρόφηση της νερατινίμης ελαττώνοντας έτσι τη συστηματική έκθεση. Δεν συνιστάται η συγχορήγηση με αναστολείς αντλίας πρωτονίων (π.χ. ομεπραζόλη ή λανσοπραζόλη) (βλ. παράγραφο 4.4 και παράγραφο 5.2).

Το Nerlynx πρέπει να λαμβάνεται τουλάχιστον 2 ώρες πριν ή 10 ώρες μετά τη λήψη του ανταγωνιστή υποδοχέα H<sub>2</sub> (βλ. παράγραφο 4.2, παράγραφο 4.4 και παράγραφο 5.2).

Μεταξύ της δόσης του Nerlynx και του αντιόξινου πρέπει να μεσολαβούν τουλάχιστον 3 ώρες (βλ. παράγραφο 4.2, παράγραφο 4.4 και παράγραφο 5.2).

### *Αντιδιαρροϊκή λοπεραμίδη*

Μια κλινική μελέτη έχει δείξει ότι δεν υπήρχαν κλινικά σημαντικές διαφορές στην έκθεση των ατόμων στη νερατινίμη με ή χωρίς ταυτόχρονη θεραπεία με λοπεραμίδη (βλ. Παράγραφο 5.2).

### Επιδράσεις της νερατινίμης σε άλλες ουσίες

#### *Ορμονικά αντισυλληπτικά*

Επί του παρόντος δεν είναι γνωστό εάν το Nerlynx μειώνει την αποτελεσματικότητα των συστηματικών ορμονικών αντισυλληπτικών. Ως εκ τούτου, οι γυναίκες που χρησιμοποιούν συστηματικά ορμονικά αντισυλληπτικά πρέπει να προσθέσουν και μέθοδο φραγμού (βλ. παράγραφο 4.6).

#### *Διαβιβαστές εκροής της P-γλυκοπρωτεΐνης*

*In-vitro* μελέτες έδειξαν ότι η νερατινίμη αποτελεί αναστολέα των διαβιβαστών εκροής της P-γλυκοπρωτεΐνης (P-gp). Αυτό έχει επιβεβαιωθεί από μια κλινική μελέτη που χρησιμοποίησε διγοξίνη ως υπόστρωμα ανιχνευτή που οδήγησε σε αύξηση κατά 54% και 32% της C<sub>max</sub> και της AUC αντίστοιχα. Αυτό ενδέχεται να είναι κλινικά σημαντικό για ασθενείς που λαμβάνουν ταυτόχρονα θεραπευτικούς παράγοντες με στενό θεραπευτικό παράθυρο των οποίων η απορρόφηση περιλαμβάνει διαβιβαστές της P-gp στη γαστρεντερική οδό (π.χ. διγοξίνη, κολχικίνη, δαμπιγκατράνη, φαινυτοΐνη, στατίνες, κυκλοσπορίνη, εβερόλιμους, σιρόλιμους, τακρόλιμους). Αυτοί οι ασθενείς πρέπει να παρακολουθούνται προσεκτικά (βλ. παράγραφο 4.4 και παράγραφο 5.2).



#### *Διαβιβαστές εκροής πρωτεΐνης αντοχής του καρκίνου του μαστού (BCRP)*

Η νερατινίμπη μπορεί να αναστέλλει μετρίως την πρωτεΐνη αντοχής του καρκίνου του μαστού (BCRP) στο εντερικό επίπεδο όπως υποδηλώνεται σε μελέτες *in vitro*. Δεν έχει διεξαχθεί κλινική μελέτη με BCRP υποστρώματα. Καθώς η συγχορήγηση της νερατινίμπης με υποστρώματα BCRP μπορεί να οδηγήσει σε αύξηση της έκθεσής τους, οι ασθενείς που λαμβάνουν θεραπεία με υποστρώματα BCRP (π.χ. ροσουβαστατίνη, σουλφασαλαζίνη και ιρινοτεκάνη) πρέπει να παρακολουθούνται προσεκτικά (παράγραφος 5.2).

#### **4.6 Γονιμότητα, κύηση και γαλουχία**

##### Γυναίκες σε αναπαραγωγική ηλικία/Αντισύλληψη σε γυναίκες και άνδρες

Βάσει ευρημάτων σε ζώα, η νερατινίμπη ενδέχεται να προκαλέσει βλάβη στο κύημα όταν χορηγείται σε έγκυες γυναίκες. Οι γυναίκες πρέπει να αποφεύγουν να μένουν έγκυες κατά τη διάρκεια της λήψης του Nerlynx και για έως και 1 μήνα μετά από την ολοκλήρωση της θεραπείας. Ως εκ τούτου, οι γυναίκες σε αναπαραγωγική ηλικία πρέπει να χρησιμοποιούν ιδιαίτερα αποτελεσματικά μέτρα αντισύλληψης κατά τη διάρκεια της λήψης του Nerlynx και για 1 μήνα μετά από τη διακοπή της θεραπείας.

Επί του παρόντος δεν είναι γνωστό εάν η νερατινίμπη ενδέχεται να μειώσει την αποτελεσματικότητα των συστημικών ορμονικών αντισυλληπτικών και επομένως, οι γυναίκες που χρησιμοποιούν συστημικά ορμονικά αντισυλληπτικά πρέπει να προσθέσουν μια μέθοδο φραγμού.

Οι άνδρες πρέπει να χρησιμοποιούν μεθόδους αντισύλληψης φραγμού κατά τη διάρκεια της θεραπείας και για 3 μήνες μετά τη διακοπή της.

##### Κύηση

Δεν υπάρχουν δεδομένα από τη χρήση του Nerlynx σε έγκυες γυναίκες. Μελέτες σε ζώα έδειξαν εμβρυϊκή θνησιμότητα και μορφολογικές ανωμαλίες στο κύημα (βλ. παράγραφο 5.3). Ο δυνητικός κίνδυνος για τον άνθρωπο είναι άγνωστος. Το Nerlynx δεν πρέπει να χρησιμοποιείται κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης, εκτός εάν η κλινική κατάσταση της γυναίκας απαιτεί θεραπεία με νερατινίμπη.

Εάν η νερατινίμπη χορηγείται κατά τη διάρκεια της κύησης ή εάν η ασθενής μείνει έγκυος ενώ λαμβάνει Nerlynx, η ασθενής θα πρέπει να ενημερώνεται σχετικά με τον δυνητικό κίνδυνο για το κύημα.

##### Θηλασμός

Δεν είναι γνωστό εάν η νερατινίμπη απεκκρίνεται στο μητρικό γάλα. Ο κίνδυνος για το θηλάζον βρέφος δεν μπορεί να αποκλειστεί. Η απόφαση για το εάν πρέπει να διακοπεί ο θηλασμός ή να διακοπεί η θεραπεία με Nerlynx λαμβάνεται κατόπιν αξιολόγησης της σημασίας της θεραπείας με Nerlynx για τη γυναίκα και του οφέλους του θηλασμού για το παιδί.

##### Γονιμότητα

Δεν έχουν διενεργηθεί μελέτες γονιμότητας σε γυναίκες ή άνδρες. Καμία σημαντική αλλαγή στις παραμέτρους γονιμότητας δεν παρατηρήθηκε σε αρσενικούς και θηλυκούς αρουραίους με δόση έως 12 mg/kg/ημέρα (βλ. παράγραφο 5.3).

#### **4.7 Επίδρασεις στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανημάτων**

Το Nerlynx έχει μικρή ή μέτρια επίδραση στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανημάτων. Στις ανεπιθύμητες ενέργειες που έχουν αναφερθεί με τη νερατινίμπη περιλαμβάνονται κόπωση, ζάλη, αφυδάτωση και συγκοπή. Η κλινική κατάσταση του ασθενούς πρέπει να λαμβάνεται υπόψη κατά την αξιολόγηση της ικανότητάς του να εκτελεί δραστηριότητες που απαιτούν κρίση, κινητικές ή γνωστικές δεξιότητες.

#### 4.8 Ανεπιθύμητες ενέργειες

##### Σύνοψη της εικόνας ασφάλειας

Οι συχνότερες ανεπιθύμητες ενέργειες ανεξαρτήτως βαθμού ήταν διάρροια (93,6%), ναυτία (42,5%), κόπωση (27,3%), έμετος (26,8%), κοιλιακό άλγος (22,7%), εξάνθημα (15,4%), μειωμένη όρεξη (13,7%), άλγος άνω κοιλιακής χώρας (13,2%), στοματίτιδα (11,2%) και μυικοί σπασμοί (10,0%).

Οι πιο συχνές ανεπιθύμητες ενέργειες βαθμού 3-4 ήταν διάρροια (36,9% βαθμού 3 και 0,2% βαθμού 4) και έμετος (3,4% βαθμού 3 και 0,1% βαθμού 4).

Οι ανεπιθύμητες ενέργειες που αναφέρθηκαν ως σοβαρές ήταν διάρροια (1,9%), έμετος (1,3%), αφυδάτωση (1,1%), ναυτία (0,5%), αυξημένη αμινοτρανσφεράση της αλανίνης (0,4%), αυξημένη ασπαρτική αμινοτρανσφεράση (0,4%), κοιλιακό άλγος (0,3%), κόπωση (0,3%) και μειωμένη όρεξη (0,2%).

##### Κατάλογος ανεπιθύμητων ενεργειών σε μορφή πίνακα

Ο πίνακας που ακολουθεί παραθέτει τις ανεπιθύμητες ενέργειες που παρατηρήθηκαν με τη νερατινίμη, με βάση την αξιολόγηση των δεδομένων που συγκεντρώθηκαν από 1.710 ασθενείς.

Για την ταξινόμηση των ανεπιθύμητων ενεργειών ανάλογα με τη συχνότητά τους, χρησιμοποιήθηκε η συνθήκη συχνότητας σύμφωνα με το MedDRA και η βάση δεδομένων κατάταξης ανά κατηγορία/οργανικό σύστημα:

Πολύ συχνές ( $\geq 1/10$ )

Συχνές ( $\geq 1/100$  έως  $< 1/10$ )

Όχι συχνές ( $\geq 1/1.000$  έως  $< 1/100$ )

Σπάνιες ( $\geq 1/10.000$  έως  $< 1/1.000$ )

Πολύ σπάνιες ( $< 1/10.000$ )

Μη γνωστές (δεν μπορούν να εκτιμηθούν με βάση τα διαθέσιμα δεδομένα)

Εντός κάθε κατηγορίας συχνότητας, οι ανεπιθύμητες ενέργειες παρουσιάζονται με σειρά φθίνουσας σοβαρότητας.

**Πίνακας 5: Ανεπιθύμητες ενέργειες που οφείλονται στο Nerlynx σε μελέτες μονοθεραπείας για τον καρκίνο του μαστού**

Κατηγορία/Οργανικό σύστημα	Συχνότητα	Ανεπιθύμητες ενέργειες
Λοιμώξεις και παρασιτώσεις	Συχνές	Ουρολοίμωξη
Διαταραχές του μεταβολισμού και της θρέψης	Πολύ συχνές	Μειωμένη όρεξη
	Συχνές	Αφυδάτωση
Διαταραχές του αναπνευστικού συστήματος, του θώρακα και του μεσοθωράκιου	Συχνές	Επίσταξη
Διαταραχές του γαστρεντερικού	Πολύ συχνές	Διάρροια, έμετος, ναυτία, κοιλιακό άλγος, άλγος άνω κοιλιακής χώρας και στοματίτιδα <sup>1</sup>
	Συχνές	Κοιλιακή διόγκωση, ξηροστομία και δυσπεψία
Διαταραχές του ήπατος και των χοληφόρων	Συχνές	Αυξημένη αμινοτρανσφεράση της αλανίνης και αυξημένη ασπαρτική αμινοτρανσφεράση
	Όχι συχνές	Αυξημένη χολερυθρίνη αίματος
Διαταραχές του δέρματος και του υποδόριου ιστού	Πολύ συχνές	Εξάνθημα <sup>2</sup>
	Συχνές	Διαταραχή όνυχα <sup>3</sup> , ρωγμές δέρματος και ξηροδερμία

Κατηγορία/Οργανικό σύστημα	Συχνότητα	Ανεπιθύμητες ενέργειες
Διαταραχές του μυοσκελετικού συστήματος και του συνδετικού ιστού	Πολύ συχνές	Μυικοί σπασμοί
Διαταραχές των νεφρών και των ουροφόρων οδών	Συχνές	Αυξημένη ουρία αίματος
	Όχι συχνές	Νεφρική ανεπάρκεια
Γενικές διαταραχές και καταστάσεις της οδού χορήγησης	Πολύ συχνές	Κόπωση
Παρακλινικές εξετάσεις	Συχνές	Μειωμένο βάρος

<sup>1</sup> Περιλαμβάνονται ανεπιθύμητες ενέργειες όπως στοματίτιδα, αφθώδης στοματίτιδα, στοματικά έλκη, φλύκταινες στον στοματικό βλεννογόνο και φλεγμονή των βλεννογόνων.

<sup>2</sup> Περιλαμβάνονται εξάνθημα, ερυθρηματώδες εξάνθημα, θυλακιώδες εξάνθημα, γενικευμένο εξάνθημα, κνησιώδες εξάνθημα και φλυκταινώδες εξάνθημα.

<sup>3</sup> Περιλαμβάνονται διαταραχές στα νύχια, παρουνυχία, ονυχοκλασία και αποχρωματισμός των νυχιών.

### Περιγραφή επιλεγμένων ανεπιθύμητων ενεργειών

#### *Διάρροια*

Από τους 1.660 ασθενείς που έλαβαν μονοθεραπεία με Nerlynx χωρίς προφύλαξη με λοπεραμίδη, το 94,6% εμφάνισαν τουλάχιστον 1 επεισόδιο διάρροιας. Στο 37,5% των ασθενών που έλαβαν Nerlynx αναφέρθηκε διάρροια βαθμού 3. Ποσοστό 0,2% των ασθενών εμφάνισαν διάρροια βαθμού 4. Η διάρροια οδήγησε σε νοσηλεία το 1,9% των ασθενών που έλαβαν Nerlynx.

Η διάρροια παρατηρείται εν γένει κατά τον πρώτο μήνα της θεραπείας, με το 83,6% των ασθενών να αναφέρουν την εν λόγω τοξικότητα κατά την πρώτη εβδομάδα της θεραπείας, το 46,9% κατά τη δεύτερη εβδομάδα, το 40,2% κατά την τρίτη και το 43,2% κατά την τέταρτη εβδομάδα (ο διάμεσος χρόνος έως την πρώτη εμφάνιση ήταν 2 ημέρες).

Η διάμεση διάρκεια ενός μεμονωμένου επεισοδίου διάρροιας οποιουδήποτε βαθμού ήταν 2 ημέρες. Η διάμεση αθροιστική διάρκεια της διάρροιας οποιουδήποτε βαθμού ήταν 59 ημέρες και η διάμεση αθροιστική διάρκεια της διάρροιας βαθμού 3 ήταν 5 ημέρες.

Η διάρροια ήταν επίσης η συχνότερη ανεπιθύμητη ενέργεια που οδήγησε σε διακοπή της θεραπείας, με ποσοστό 14,4 % των ασθενών που έλαβαν Nerlynx χωρίς προφύλαξη λοπεραμίδης να διακόπτουν τη θεραπεία λόγω διάρροιας. Μείωση της δόσης παρατηρήθηκε στο 24,7% των ασθενών που έλαβαν Nerlynx.

#### *Εξάνθημα*

Στην ομάδα που έλαβε μονοθεραπεία με Nerlynx, το 16,7% των ασθενών εμφάνισαν εξάνθημα. Η συχνότητα εμφάνισης εξανθήματος βαθμού 1 και βαθμού 2 ήταν 13,3% και 2,9% αντίστοιχα. Ποσοστό 0,4% των ασθενών που έλαβαν Nerlynx εμφάνισαν εξάνθημα βαθμού 3.

#### *Διαταραχές των ονύχων*

Στην ομάδα που έλαβε μονοθεραπεία με Nerlynx το 7,8% των ασθενών εμφάνισαν διαταραχές των ονύχων. Η συχνότητα εμφάνισης διαταραχών βαθμού 1 και βαθμού 2 ήταν 6,2% και 1,4% αντίστοιχα. Ποσοστό 0,2% των ασθενών που έλαβαν Nerlynx εμφάνισαν διαταραχές των ονύχων βαθμού 3.

Αμφότερες οι ανεπιθύμητες ενέργειες του εξανθήματος και των διαταραχών των ονύχων οδήγησαν σε διακοπή της θεραπείας ποσοστό 0,6% των ασθενών που έλαβαν Nerlynx.

#### *Ηπατοτοξικότητα*

Στο πλαίσιο της βασικής μελέτης φάσης III, της ExteNET (3004), οι σχετιζόμενες με το ήπαρ ανεπιθύμητες ενέργειες αναφέρθηκαν συχνότερα στο σκέλος Nerlynx σε σύγκριση με το σκέλος εικονικού φαρμάκου (12,4% έναντι 6,6%), λόγω κυρίως της αυξημένης αμινοτρανσφεράσης της αλανίνης (ALT) (8,5% έναντι 3,2%), της αυξημένης ασπαρτικής αμινοτρανσφεράσης (AST) (7,4% έναντι 3,3%) και της αυξημένης αλκαλικής φωσφατάσης (2,1% έναντι 1,1%). Ανεπιθύμητες ενέργειες βαθμού 3 αναφέρθηκαν στο 1,6% έναντι 0,5% και ανεπιθύμητες ενέργειες βαθμού 4

αναφέρθηκαν στο 0,2% έναντι 0,1% των ασθενών που έλαβαν Nerlynx και εικονικό φάρμακο αντίστοιχα. Αυξημένη ALT βαθμού 3 αναφέρθηκε στο 1,1% έναντι 0,2% των ασθενών και αυξημένη ALT βαθμού 4 αναφέρθηκε στο 0,2% έναντι 0,0% των ασθενών που έλαβαν Nerlynx και εικονικό φάρμακο αντίστοιχα. Αυξημένη AST βαθμού 3 αναφέρθηκε στο 0,5% έναντι 0,3% των ασθενών και αυξημένη AST βαθμού 4 αναφέρθηκε στο 0,2% έναντι 0,0% των ασθενών που έλαβαν Nerlynx και εικονικό φάρμακο αντίστοιχα. Δεν υπήρξαν ανεπιθύμητες ενέργειες αυξημένης χολερυθρίνης αίματος βαθμού 3 ή 4.

#### Άλλοι ειδικοί πληθυσμοί

##### *Ηλικιωμένοι*

Στη βασική μελέτη φάσης III, την ExteNET (3004), ο μέσος όρος ηλικίας των ασθενών στο σκέλος του Nerlynx ήταν 52 έτη, 1236 ασθενείς ήταν <65 ετών, 172 ήταν ≥65 ετών, εκ των οποίων 25 ήταν 75 ετών ή μεγαλύτεροι.

Η συχνότητα διακοπής της θεραπείας λόγω ανεπιθύμητων ενεργειών ήταν μεγαλύτερη στην ηλικιακή ομάδα ασθενών ≥65 σε σύγκριση με την ηλικιακή ομάδα ασθενών <65 ετών. Στο σκέλος Nerlynx, τα αντίστοιχα ποσοστά ήταν 44,8% έναντι 25,2%.

Η συχνότητα εμφάνισης σοβαρών ανεπιθύμητων ενεργειών ήταν 7,0% στο σκέλος Nerlynx έναντι 5,7% στο σκέλος εικονικού φαρμάκου (<65 ετών) και 9,9% έναντι 8,1% (≥65 ετών) αντίστοιχα. Οι συχνότερα αναφερόμενες σοβαρές ανεπιθύμητες ενέργειες στην ηλικιακή ομάδα ≥65 ετών ήταν έμετος (2,3%), διάρροια (1,7%), αφυδάτωση (1,2%) και νεφρική ανεπάρκεια (1,2%).

Οι οφειλόμενες στη θεραπεία ανεπιθύμητες ενέργειες που οδήγησαν σε νοσηλεία στο σκέλος θεραπείας με Nerlynx έναντι του εικονικού φαρμάκου ήταν 6,3% έναντι 4,9% για την ηλικιακή ομάδα <65 ετών και 8,7% έναντι 8,1% για την ηλικιακή ομάδα ≥65 ετών.

##### *Επίδραση της φυλής*

Στη βασική μελέτη φάσης III, την ExteNET (3004), η συχνότητα των οφειλόμενων στη θεραπεία ανεπιθύμητων ενεργειών στην κατηγορία/οργανικό σύστημα (SOC) Διαταραχές του Δέρματος και του Υποδόριου Ιστού σε Ασιάτες που έλαβαν θεραπεία με Nerlynx ήταν μεγαλύτερη σε σύγκριση με τους Καυκάσιους ασθενείς (56,4% έναντι 34,5%) αλλά συγκρίσιμη στους ασθενείς που έλαβαν εικονικό φάρμακο (24,9% έναντι 22,8%). Τα συγκεντρωτικά δεδομένα ασφάλειας από 1710 ασθενείς που έλαβαν μονοθεραπεία με Nerlynx έδειξαν μεγαλύτερη συχνότητα εμφάνισης δερματολογικής τοξικότητας σε Ασιάτες ασθενείς (57,1%) έναντι των Καυκάσιων ασθενών (34,6%).

Στην ανάλυση των συγκεντρωτικών δεδομένων ασφάλειας, η πλειονότητα των οφειλόμενων στη θεραπεία ανεπιθύμητων ενεργειών στην κατηγορία/οργανικό σύστημα (SOC) Διαταραχές του Δέρματος και του Υποδόριου Ιστού σε Ασιάτες ήταν βαθμού 1 (43,3%) και βαθμού 2 (12,3%). Σε Καυκάσιους, η συχνότητα εμφάνισης συμβάντων βαθμού 1 και βαθμού 2 ήταν 25,6% και 7,8% αντίστοιχα. Η συχνότητα συμβάντων βαθμού 3 ήταν παρόμοια σε Ασιάτες και Καυκάσιους (1,6% έναντι 1,0%). Δεν υπήρξε διαφορά στη συχνότητα σοβαρών ανεπιθύμητων ενεργειών στην κατηγορία/οργανικό σύστημα Διαταραχές του Δέρματος μεταξύ των Ασιατών και των Καυκάσιων. Οι συχνότερες οφειλόμενες στη θεραπεία ανεπιθύμητες ενέργειες στην κατηγορία /οργανικό σύστημα Διαταραχές του Δέρματος που παρατηρήθηκαν συχνότερα σε Ασιάτες ασθενείς απ' ό,τι σε Καυκάσιους ήταν εξάνθημα (29,4% έναντι 13,5%), σύνδρομο παλαμο-πελματιαίας ερυθροδυσαισθησίας (9,9% έναντι 1,0%) και δερματίτιδα ομοιάζουσα με ακμή (6,0 έναντι 1,0%).

#### Αναφορά πιθανολογούμενων ανεπιθύμητων ενεργειών

Η αναφορά πιθανολογούμενων ανεπιθύμητων ενεργειών μετά τη χορήγηση άδειας κυκλοφορίας του φαρμακευτικού προϊόντος είναι σημαντική. Επιτρέπει τη συνεχή παρακολούθηση της σχέσης οφέλους-κινδύνου του φαρμακευτικού προϊόντος. Ζητείται από τους επαγγελματίες υγείας να αναφέρουν οποιοσδήποτε πιθανολογούμενες ανεπιθύμητες ενέργειες μέσω του εθνικού συστήματος αναφοράς που αναγράφεται στο Παράρτημα V.

## 4.9 Υπερδοσολογία

Δεν υπάρχει συγκεκριμένο αντίδοτο, το δε όφελος της αιμοκάθαρσης για τη θεραπεία της υπερδοσολογίας του Nerlynx είναι άγνωστο. Σε περίπτωση υπερδοσολογίας, η χορήγηση πρέπει να αναστέλλεται και να λαμβάνονται γενικά υποστηρικτικά μέτρα.

Σε περιβάλλον κλινικών δοκιμών, οι σχετιζόμενες με την υπερδοσολογία ανεπιθύμητες ενέργειες ήταν συχνότερα διάρροια, με ή χωρίς ναυτία, έμετος και αφυδάτωση.

Σε μια μελέτη κλιμακούμενης δοσολογίας σε υγιείς εθελοντές, χορηγήθηκαν εφάπαξ δόσεις Nerlynx από το στόμα έως και 800 mg. Η συχνότητα και η σοβαρότητα των γαστρεντερικών διαταραχών (διάρροια, κοιλιακό άλγος, ναυτία και έμετος) φαίνεται να είναι δόσοεξαρτώμενες. Εφάπαξ δόσεις Nerlynx άνω των 800 mg δεν έχουν χορηγηθεί στο πλαίσιο κλινικών μελετών.

## 5. ΦΑΡΜΑΚΟΛΟΓΙΚΕΣ ΙΔΙΟΤΗΤΕΣ

### 5.1 Φαρμακοδυναμικές ιδιότητες

Φαρμακοθεραπευτική κατηγορία: Αντινεοπλασματικοί παράγοντες, αναστολείς της πρωτεϊνικής κινάσης, κωδικός ATC: L01EH02

#### Μηχανισμός δράσης

Η νερατινίμη είναι μη αντιστρεπτός αναστολέας της τυροσινικής κινάσης του ERBB και η δράση της συνίσταται στον αποκλεισμό της μεταγωγής σήματος του μιτογενικού αυξητικού παράγοντα μέσω ομοιοπολικής και υψηλής συγγένειας πρόσδεσης στη θέση πρόσδεσης της τριφωσφορικής αδενοσίνης (ATP) 3 υποδοχέων επιδερμικών αυξητικών παραγόντων (EGFR): του EGFR (κωδικοποιημένου από το ERBB1), του HER2 (κωδικοποιημένου από το ERBB2), και του HER4 (κωδικοποιημένου από το ERBB4) ή των ενεργών ετεροδιμερών τους με HER3 (κωδικοποιημένο από το ERBB3). Αυτό έχει ως αποτέλεσμα την παρατεταμένη αναστολή των εν λόγω θέσεων ανάπτυξης του καρκίνου του μαστού με υπερέκφραση/ενίσχυση του HER2 ή μετάλλαξη του HER2. Η νερατινίμη δεσμεύεται στον υποδοχέα HER2, μειώνει την αυτοφωσφορυλίωση του EGFR και του HER2, τα καθοδικά σηματοδοτικά μονοπάτια MAPK και AKT, και αναστέλλει δραστικά τον πολλαπλασιασμό των καρκινικών κυττάρων *in vitro*. Η νερατινίμη ανέστειλε τις κυτταρικές σειρές καρκινώματος με έκφραση EGFR ή/και HER2, με ημίσεια μέγιστη ανασταλτική συγκέντρωση (IC50) στα κύτταρα <100 nM.

#### Κλινική αποτελεσματικότητα και ασφάλεια

Στην πολυκεντρική, τυχαιοποιημένη, διπλή τυφλή, ελεγχόμενη- με εικονικό φάρμακο βασική μελέτη φάσης III, την ExteNET (3004), 2.840 γυναίκες με HER2-θετικό καρκίνο του μαστού πρώιμου σταδίου (όπως επιβεβαιώθηκε τοπικά με δοκιμασία), οι οποίες είχαν ολοκληρώσει την ενισχυτική θεραπεία με τραστουζουμάμη, τυχαιοποιήθηκαν σε αναλογία 1:1 για να λάβουν Nerlynx ή εικονικό φάρμακο καθημερινά επί ένα έτος. Η διάμεση ηλικία του προς θεραπεία πληθυσμού (ITT) ήταν 52 έτη (59,9% ήταν ≥50 ετών, 12,3% ήταν ≥65 ετών): 81,0% ήταν Καυκάσιοι, 2,6% Μαύροι ή Αфро-Αμερικανοί, 13,6% Ασιάτες και 2,9% άλλης φυλετικής ομάδας. Στις αρχικές τιμές, 57,7% των ασθενών είχαν θετική σε ορμονικούς υποδοχείς νόσο (οριζόμενη ως θετική σε οιστρογονικούς υποδοχείς ή/και θετική σε υποδοχείς προγεστερόνης), 27,2% είχαν αρνητικούς λεμφαδένες, 41,5% είχαν έναν έως τρεις θετικούς λεμφαδένες και 29,4% είχαν τέσσερεις ή περισσότερους θετικούς λεμφαδένες. Περίπου 10% των ασθενών είχαν όγκους σταδίου I, περίπου 40% είχαν όγκους σταδίου II και περίπου 30% είχαν όγκους σταδίου III. Ο διάμεσος χρόνος από την τελευταία ενισχυτική θεραπεία με τραστουζουμάμη έως την τυχαιοποίηση ήταν 4,5 μήνες.

Το πρωτεύον τελικό σημείο της μελέτης ήταν η επιβίωση χωρίς διηθητική νόσο. Το δευτερεύον τελικό σημείο της μελέτης αφορούσε την επιβίωση χωρίς εξέλιξη της νόσου, περιλαμβανομένου του πορογενούς καρκινώματος *in situ* (DFS-DCIS), του χρόνου έως την απομακρυσμένη υποτροπή (TTDR), της επιβίωσης χωρίς απόμακρες υποτροπές (DDFS), της αθροιστικής συχνότητας εμφάνισης υποτροπών στο κεντρικό νευρικό σύστημα και της συνολικής επιβίωσης (OS).

Η αρχική ανάλυση της μελέτης 2 έτη μετά την τυχαιοποίηση κατέδειξε ότι το Nerlynx μείωσε σημαντικά τον κίνδυνο υποτροπής διηθητικής νόσου ή θανάτου κατά 33% (αναλογία κινδύνου= 0,67 με 95% ΔΕ (0,49, 0,91), αμφίπλευρη τιμή  $p = 0,011$ ) στον προς θεραπεία πληθυσμό (ITT).

**Πίνακας 6: Πρωτεύοντα αποτελέσματα 2 ετών για την αποτελεσματικότητα – Προς θεραπεία πληθυσμός (ITT) και πληθυσμός θετικός σε ορμονικούς υποδοχείς οι οποίοι δεν είχαν συμπληρώσει ένα έτος από την ολοκλήρωση της θεραπείας με τραστοζουμάμπη**

Μεταβλητή	Εκτιμώμενα ποσοστά για την απουσία συμβαμάτων σε διάστημα 2 ετών <sup>1</sup> (%)		Αναλογία κινδύνου (95% ΔΕ) <sup>2</sup>	Τιμή $p^3$
	Nerlynx (N=1420)	Εικονικό φάρμακο (N=1420)		
<b>Πληθυσμός ITT</b>				
Επιβίωση χωρίς διηθητική νόσο	94,2	91,9	0,67 (0,49, 0,91)	0,011
Επιβίωση χωρίς εξέλιξη της νόσου, περιλαμβανομένου του πορογενούς καρκινώματος <i>in situ</i>	94,2	91,3	0,62 (0,46, 0,84)	0,002
Επιβίωση χωρίς απομακρυσμένη εξέλιξη της νόσου	95,3	94,0	0,75 (0,53, 1,06)	0,110
Χρόνος μέχρι την απομακρυσμένη υποτροπή	95,5	94,2	0,74 (0,52, 1,06)	0,102
Υποτροπή στο ΚΝΣ	0,92	1,16	–	0,586
<b>Πληθυσμός με θετικούς ορμονικούς υποδοχείς οι οποίοι δεν είχαν συμπληρώσει ένα έτος από την ολοκλήρωση της θεραπείας με τραστοζουμάμπη</b>				
	Nerlynx (N=671)	Εικονικό φάρμακο (N=668)	Αναλογία κινδύνου (95% ΔΕ) <sup>4</sup>	Τιμή $p^5$
Επιβίωση χωρίς διηθητική νόσο	95,3	90,9	0,50 (0,31, 0,78)	0,003
Επιβίωση χωρίς εξέλιξη της νόσου, περιλαμβανομένου του πορογενούς καρκινώματος <i>in situ</i>	95,3	90,1	0,45 (0,28, 0,71)	<0,001
Επιβίωση χωρίς απομακρυσμένη εξέλιξη της νόσου	96,1	93,0	0,53 (0,31, 0,88)	0,015
Χρόνος μέχρι την απομακρυσμένη υποτροπή	96,3	93,3	0,53 (0,30, 0,89)	0,018
Υποτροπή στο ΚΝΣ	0,34	1,01	–	0,189

ΚΝΣ = κεντρικό νευρικό σύστημα

<sup>1</sup> Ποσοστά χωρίς συμβάματα για όλα τα τελικά σημεία, εκτός από την υποτροπή στο ΚΝΣ για την οποία αναφέρεται η αθροιστική συχνότητα εμφάνισης.

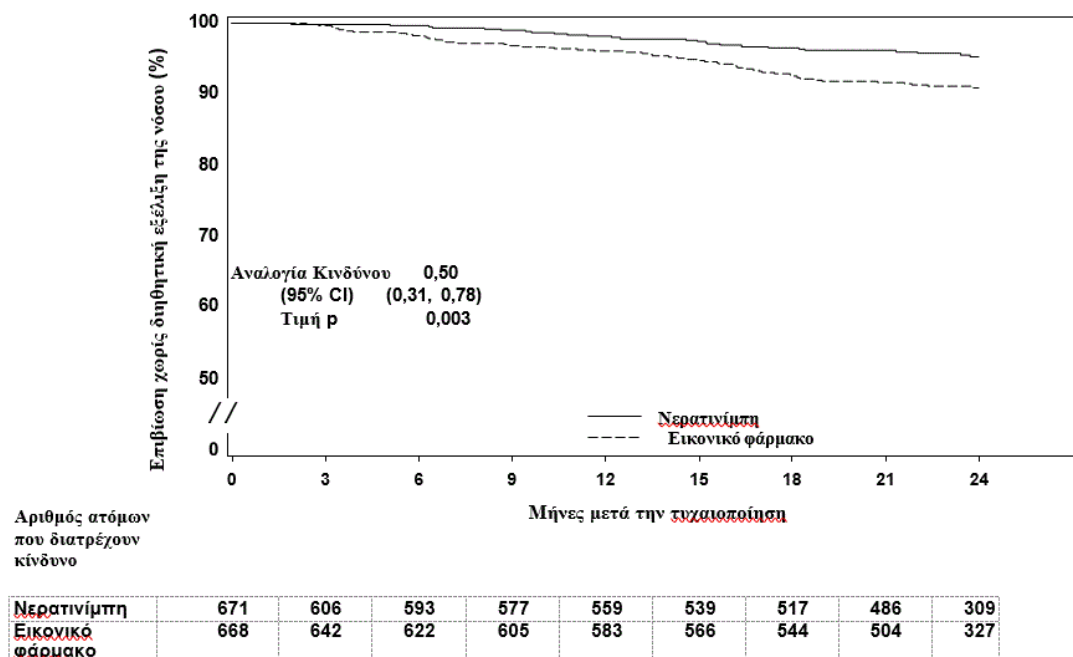
<sup>2</sup> Στρωματοποιημένο αναλογικό μοντέλο κινδύνων του Cox

<sup>3</sup> Στρωματοποιημένη διπλή δοκιμή λογαριθμικής ταξινόμησης (log-rank) για όλα τα τελικά σημεία, εκτός από την υποτροπή στο ΚΝΣ για την οποία χρησιμοποιήθηκε η μέθοδος Gray.

<sup>4</sup> Μη στρωματοποιημένο αναλογικό μοντέλο κινδύνων του Cox

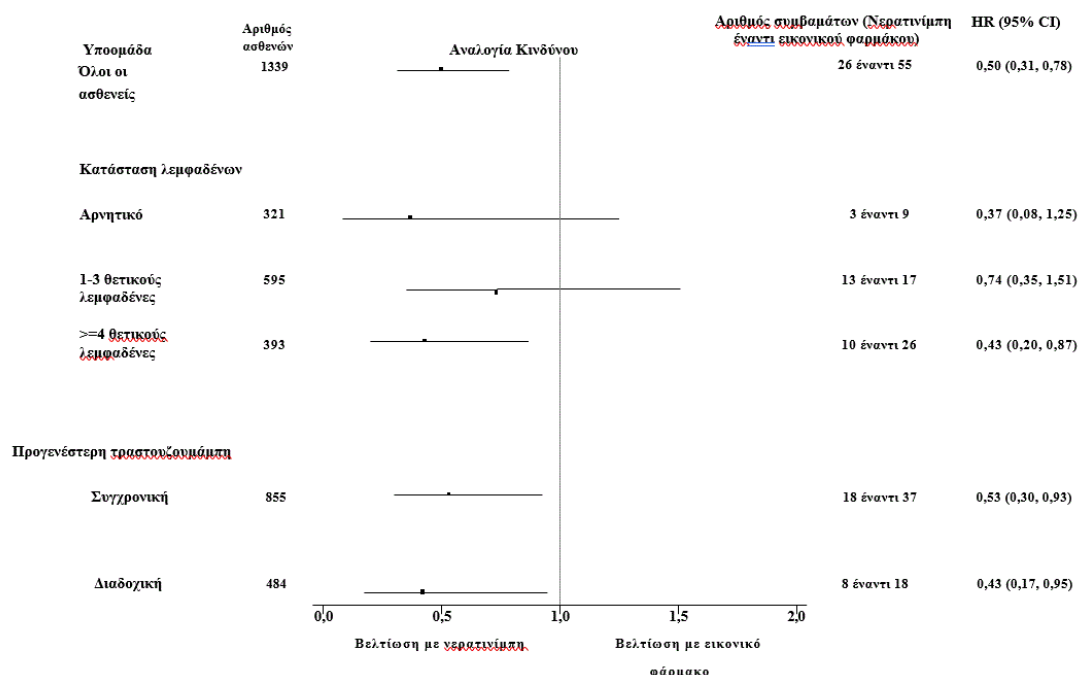
<sup>5</sup> Μη στρωματοποιημένη διπλή δοκιμή λογαριθμικής ταξινόμησης (log-rank) για όλα τα τελικά σημεία, εκτός από την υποτροπή στο ΚΝΣ για την οποία χρησιμοποιήθηκε η μέθοδος Gray.

**Σχήμα 1: Διάγραμμα Kaplan-Meier της επιβίωσης χωρίς διηθητική εξέλιξη της νόσου - πληθυσμός θετικός σε ορμονικούς υποδοχείς οι οποίοι δεν είχαν συμπληρώσει ένα έτος από την ολοκλήρωση της θεραπείας με τραστοζουμάμη**



Στους ασθενείς με θετικούς ορμονικούς υποδοχείς οι οποίοι δεν είχαν συμπληρώσει ένα έτος από την ολοκλήρωσης της θεραπείας με τραστοζουμάμη, το σχετικό όφελος της θεραπείας με Nerlynx σε προκαθορισμένες υποομάδες ασθενών παρουσιάζεται στο Σχήμα 2.

**Σχήμα 2:** Ασθενείς με θετικούς ορμονικούς υποδοχείς οι οποίοι δεν είχαν συμπληρώσει ένα έτος από την ολοκλήρωση της θεραπείας με τραστοζουμάμπη, διάστημα επιβίωσης χωρίς διηθητική εξέλιξη της νόσου ανά υποομάδα ασθενών



Σημείωση: Ασθενείς (n = 30) με άγνωστη κατάσταση λεμφαδένων δεν εμφανίζονται λόγω αδυναμίας υπολογισμού της αναλογίας κινδύνου (HR).

Στους ασθενείς με αρνητικούς ορμονικούς υποδοχείς, ανεξαρτήτως του χρόνου από τη θεραπεία με τραστοζουμάμπη, η αναλογία κινδύνου για επιβίωση χωρίς διηθητική νόσο στα 2 έτη ήταν 0,94 με 95% ΔΕ (0,61 - 1,46). Στον πληθυσμό αυτό δεν έχει αποδειχθεί η αποτελεσματικότητα.

Ποσοστό περίπου 75% των ασθενών έδωσαν εκ νέου συγκατάθεση για παρατεταμένη παρακολούθηση πέραν των 24 μηνών. Οι παρατηρήσεις με ελλιπή δεδομένα αποκλείστηκαν την τελευταία ημέρα της αξιολόγησης. Παρόλο που το όφελος της θεραπείας με Nerlynx έναντι του εικονικού φαρμάκου διατηρήθηκε στα πέντε έτη, το μέγεθος της επίδρασης δεν μπορεί να εκτιμηθεί με αξιοπιστία.

Η διάμεση διάρκεια παρακολούθησης στον προς θεραπεία πληθυσμό (ITT) ήταν 8,06 έτη, 8,03 στο σκέλος της νερατινίμπης και 8,10 έτη στο σκέλος του εικονικού φαρμάκου, με συνολικά 1542 (54,3%) ασθενείς υπό παρακολούθηση για την επιβίωση επί 8 ή περισσότερα έτη, 746 (52,5%) στο σκέλος της νερατινίμπης και 796 (56,1%) στο σκέλος του εικονικού φαρμάκου. Ο αριθμός των θανάτων ήταν 264 (9,3%), με 127 (8,9%) στους ασθενείς που έλαβαν νερατινίμπη και 137 (9,6%) στους ασθενείς που έλαβαν εικονικό φάρμακο.

Δεν υπήρξε στατιστικά σημαντική διαφορά στη συνολική επιβίωση μεταξύ του Nerlynx και του σκέλους του εικονικού φαρμάκου [Αναλογία Κινδύνου (HR) 0,96 (95% ΔΕ: 0,75, 1,22)] στον πληθυσμό ITT σε διάστημα διάμεσης παρακολούθησης 8,06 ετών.

Στον θετικό στους ορμονικούς υποδοχείς πληθυσμό που είχε λιγότερο από ένα έτος από την ολοκλήρωση της θεραπείας με τραστοζουμάμπη, η διάμεση παρακολούθηση ήταν 8,0 έτη στο σκέλος της νερατινίμπης και 8,1 χρόνια στο σκέλος του εικονικού φαρμάκου, με συνολικά 1339 ασθενείς (47,1%) σε παρακολούθηση για την επιβίωση επί 8 ή περισσότερα έτη, 671 (23,6%) στο σκέλος της νερατινίμπης και 668 (23,5%) στο σκέλος του εικονικού φαρμάκου. Σε αυτόν τον υποπληθυσμό ο αριθμός των θανάτων ήταν 55 (8,2%) στους ασθενείς που έλαβαν νερατινίμπη και 68 (10,2%) στους ασθενείς που έλαβαν εικονικό φάρμακο [HR 0,83 (95% ΔΕ, 0,58, 1,18)].



### Παιδιατρικός πληθυσμός

Ο Ευρωπαϊκός Οργανισμός Φαρμάκων έχει δώσει απαλλαγή από την υποχρέωση υποβολής των αποτελεσμάτων των μελετών σε όλες τις υποκατηγορίες του παιδιατρικού πληθυσμού για τη θεραπεία του καρκινώματος του μαστού.

## **5.2 Φαρμακοκινητικές ιδιότητες**

Το ισοζύγιο μάζας μετά τη χορήγηση εφάπαξ δόσης 200 mg νερατινίμπης από το στόμα μελετήθηκε σε έξι υγιή υποκείμενα.

### Απορρόφηση

Μετά από χορήγηση 240 mg νερατινίμπης από το στόμα, η απορρόφηση ήταν αργή και οι μέγιστες συγκεντρώσεις της νερατινίμπης στο πλάσμα παρατηρήθηκαν περίπου 7 ώρες μετά τη χορήγηση. Η εφάπαξ δόση 240 mg νερατινίμπης με τροφή αύξησε τη  $C_{max}$  και την AUC κατά περίπου 17% και 13%, αντίστοιχα, σε σύγκριση με τη χορήγηση σε κατάσταση νηστείας. Η εφάπαξ δόση 240 mg νερατινίμπης από το στόμα με γεύμα πλούσιο σε λιπαρά αύξησε τόσο τη  $C_{max}$  όσο και τη AUC κατά περίπου 100%. Σε μια μελέτη ισοζυγίου μάζας, η συνολική ανάκτηση (απέκκριση ούρων και κοπράνων) της άθικτης νερατινίμπης και των μεταβολιτών της, αποδεικνύει ότι το κλάσμα που απορροφάται για τη νερατινίμπη είναι τουλάχιστον 10% και πιθανότατα περισσότερο από 20%. Επιπλέον, οι προβλέψεις βάσει μοντέλου υποδήλωσαν ένα συνολικό απορροφούμενο κλάσμα από το έντερο ( $f_a$ ) 26%.

Η διαλυτότητα *in vitro* της νερατινίμπης εξαρτάται από το pH. Θεραπείες που αυξάνουν το γαστρεντερικό pH μπορεί να μειώσουν την απορρόφηση της νερατινίμπης, μειώνοντας έτσι τη συστηματική έκθεση.

### Κατανομή

Η προσκόλληση της νερατινίμπης στις πρωτεΐνες του ανθρώπινου πλάσματος, περιλαμβανομένης της ομοιοπολικής δέσμευσης στην αλβουμίνη ανθρώπινου ορού (HSA), ήταν μεγαλύτερη από 98% και ανεξάρτητη της συγκέντρωσης της νερατινίμπης που ελέγχθηκε. Η νερατινίμπη δεσμεύεται κυρίως από την αλβουμίνη ανθρώπινου ορού και την άλφα-1 οξική γλυκοπρωτεΐνη (AAG). Η δέσμευση του κύριου μεταβολίτη M6 με πρωτεΐνες του ανθρώπινου πλάσματος ήταν μεγαλύτερη από 99% και ανεξάρτητη από τις ελεγχμένες συγκεντρώσεις M6.

*In vitro* μελέτες έδειξαν ότι η νερατινίμπη είναι υπόστρωμα της P-γλυκοπρωτεΐνης (P-gp) (βλ. παράγραφο 4.2, παράγραφο 4.3, παράγραφο 4.4 και παράγραφο 4.5) και BCRP. *In vitro* μελέτες έδειξαν ότι η νερατινίμπη και ο κύριος μεταβολίτης της M6 δεν αποτελούν υποστρώματα διακομιστών ηπατικής πρόσληψης OATP1B1\* 1a και OATP1B3 στα 10 μM.

### Βιομετασχηματισμός

Η νερατινίμπη μεταβολίζεται κυρίως σε ηπατικά μικροσώματα από το CYP3A4 και σε μικρότερο βαθμό από μονο-οξυγενάσες που περιέχουν φλαβίνη (FMO).

Οι προκαταρκτικοί μεταβολίτες στο ανθρώπινο πλάσμα υποδηλώνουν ότι μετά τη χορήγηση από το στόμα, η νερατινίμπη υπόκειται σε οξειδωτικό μεταβολισμό μέσω του CYP3A4. Στους κυκλοφορούντες μεταβολίτες περιλαμβάνεται N-οξείδιο πυριδίνης νερατινίμπης (M3), N-διμεθυλιωμένη νερατινίμπη (M6), N-οξείδιο διμεθυλαμίνης νερατινίμπης (M7) και ίχνη N-οξειδίου υδροξυνερατινίμπης και δις-N-οξειδίου νερατινίμπης (M11). Η νερατινίμπη αποτελεί το κύριο συστατικό στο πλάσμα και μεταξύ των κυκλοφορούντων μεταβολιτών (M2, M3, M6, M7 και M11) κανένας δενδεν είναι άνω του 8% της συνολικής έκθεσης της νερατινίμπης συν του μεταβολίτη μετά από χορήγηση της νερατινίμπης από το στόμα. Οι μεταβολίτες νερατινίμπης M3, M6, M7 και M11 αποδείχθηκε ότι έχουν παρόμοια δραστηριότητα με τη νερατινίμπη τόσο σε *in vitro* ένζυμα (δοκιμές δέσμευσης) όσο και σε δοκιμές με βάση κύτταρα έναντι των κυττάρων που εκφράζουν τις πρωτεΐνες ERBB1, ERBB2 (HER2) και ERBB4.

Με βάση τις εκθέσεις στη σταθεροποιημένη κατάσταση, η νερατινίμπη παρέχει το κύριο μέρος της φαρμακολογικής δράσης (73%), 20% παρέχεται μέσω έκθεσης στον M6, 6% από τον M3 και ελάχιστη συμβολή (<1%) από την M7 και M11 AUC.

### Αποβολή

Μετά από τη χορήγηση εφάπαξ δόσης νερατινίμπης, ο διάμεσος φαινόμενος χρόνος ημιζωής της νερατινίμπης στους ασθενείς ήταν 17 ώρες.

### Η απέκκριση της νερατινίμπης γίνεται κυρίως μέσω των κόπρανων

Μετά από τη χορήγηση εφάπαξ ραδιοσημασμένης δόσης πόσιμου διαλύματος νερατινίμπης 240 mg, ανακτήθηκαν στα κόπρανα και τα ούρα το 95,5% και το 0,96% της συνολικής χορηγούμενης δόσης, αντίστοιχα.

Η απέκκριση ήταν ταχεία και πλήρης, με το μεγαλύτερο μέρος της δόσης να ανακτάται στα κόπρανα εντός 48 ωρών και 96,5% της συνολικής ραδιενέργειας να ανακτάται σε περιττώματα μετά από 8 ημέρες.

Η αναλλοίωτη νερατινίμπη ήταν το πιο άφθονο είδος στα περιττώματα, αντιπροσωπεύοντας το 62,1% της συνολικής δόσης που ανακτήθηκε στα περιττώματα. Οι πιο άφθονοι μεταβολίτες στα κόπρανα ήταν ο M6 (19,7% της χορηγηθείσας δόσης), ακολουθούμενος από τους M2, M3 και M7, όλοι κάτω από το 10% της χορηγηθείσας δόσης.

### Αλληλεπιδράσεις φαρμάκων

#### *Επίδραση του επαγωγέα CYP3A4/P-*gr* στη νερατινίμπη*

Μετά από ταυτόχρονη χορήγηση 240 mg νερατινίμπης με επαναλαμβανόμενες δόσεις 600 mg ριφαμπικίνης, ενός ισχυρού επαγωγέα CYP3A4/P-*gr*, οι εκθέσεις της νερατινίμπης μειώθηκαν σημαντικά κατά 76% και 87% για C<sub>max</sub> και AUC, αντίστοιχα, σε σύγκριση με τη χορήγηση νερατινίμπης μόνο (βλ. παράγραφο 4.3 και παράγραφο 4.5).

#### *Επίδραση του αναστολέα CYP3A4/P-*gr* στη νερατινίμπη*

Η συγχορήγηση εφάπαξ από του στόματος δόσης 240 mg νερατινίμπης παρουσία κετοκοναζόλης (400 mg μία φορά ημερησίως για 5 ημέρες), ενός ισχυρού αναστολέα CYP3A4/P-*gr*, αύξησε τη συστηματική έκθεση σε νερατινίμπη κατά 3,2 και 4,8 φορές για C<sub>max</sub> και AUC, αντίστοιχα, σε σύγκριση με νερατινίμπη χορηγούμενη μόνη της.

Σύμφωνα με προβλέψεις βάσει μοντέλου, η συγχορήγηση μιας εφάπαξ από του στόματος δόσης 240 mg νερατινίμπης παρουσία φλουκοναζόλης (200 mg μία φορά την ημερησίως για 8 ημέρες), ενός μέτριου αναστολέα CYP3A4, αύξησε τη συστηματική έκθεση σε νερατινίμπη κατά 1,3 και 1,7 φορές για C<sub>max</sub> και AUC, σε σύγκριση με νερατινίμπη που χορηγήθηκε μόνη της.

Προβλέψεις βάσει μοντέλου έδειξαν ότι η συγχορήγηση εφάπαξ δόσης 240 mg νερατινίμπης από του στόματος παρουσία βεραπαμίλης (120 mg δύο φορές ημερησίως για 8 ημέρες), ενός μέτριου αναστολέα CYP3A4/ P-*gr*, αύξησε τη συστηματική έκθεση της νερατινίμπης κατά 3,0 και 4,0 φορές για C<sub>max</sub> και AUC, σε σύγκριση με νερατινίμπη που χορηγήθηκε μόνη της (βλ. παράγραφο 4.2, παράγραφο 4.4 και παράγραφο 4.5).

#### *Επίδραση των τροποποιητών του γαστρικού pH στη νερατινίμπη*

Η συγχορήγηση λανσοπραζόλης ή ρανιτιδίνης (1x300 mg) με εφάπαξ δόση 240 mg νερατινίμπης σε υγιείς εθελοντές είχε ως αποτέλεσμα μειωμένη έκθεση σε νερατινίμπη κατά περίπου 70% ή 50%, αντίστοιχα. Το μέγεθος της αλληλεπίδρασης ρανιτιδίνης στην AUC της νερατινίμπης μειώθηκε κατά περίπου 25%, κλιμακώνοντας τη χορήγηση ρανιτιδίνης (2x150 mg) 2 ώρες μετά τη χορήγηση νερατινίμπης (βλ. παράγραφο 4.2, παράγραφο 4.4 και παράγραφο 4.5).

#### *Επίδραση άλλης θεραπείας στη νερατινίμπη*

Δεν παρατηρήθηκαν εμφανείς κλινικά σημαντικές αλληλεπιδράσεις μεταξύ φαρμάκων για τη νερατινίμπη όταν χορηγήθηκαν ταυτόχρονα με καπεσιταβίνη, πακλιταξέλη, τραστοζουμάμπη, βινορελβίνη ή αντιδιαρροϊκά (λοπεραμίδη) (βλ. παράγραφο 4.5).

#### *Επίδραση της νερατινίμπης στα υποστρώματα CYP*

Η νερατινίμπη και ο μεταβολίτης M6 δεν ήταν ισχυροί άμεσοι αναστολείς των CYP1A2, 2A6, 2B6, 2C8, 2C9, 2D6 ή 3A4. Η χρονοεξαρτώμενη αναστολή των CYP3A4 και CYP2B6 από τη νερατινίμπη και τον M6 δεν μπορούσε να αποκλειστεί.

Η νερατινίμπη δεν ήταν επαγωγέας των CYP1A2, 2B6, 2C9 ή 3A4.

#### Επίδραση της νερατινίμπης σε διαβιβαστές

Δεν υπήρχε κλινικά σημαντική αναστολή της ανθρώπινης δραστικότητας του διαβιβαστή εκροής BSEP *in vitro*, με αναφερόμενη τιμή IC<sub>50</sub> > 10 μΜ. Η νερατινίμπη στα 10 μΜ φάνηκε να αναστέλλει τον διαβιβαστή εκροής BCRP που θα μπορούσε να είναι κλινικά σχετικός σε εντερικό επίπεδο (βλ. παράγραφο 4.5).

Σε *in vitro* μελέτες, η νερατινίμπη ήταν ένας αναστολέας των διαβιβαστών εκροής P-γλυκοπρωτεΐνης (P-gr), ο οποίος επιβεβαιώθηκε περαιτέρω σε μια κλινική μελέτη. Πολλαπλές από του στόματος δόσεις νερατινίμπης 240 mg αύξησαν τις εκθέσεις διγοζίνης (54 και 32% αύξηση της C<sub>max</sub> και της AUC, αντίστοιχα) χωρίς καμία επίδραση στο επίπεδο νεφρικής κάθαρσης (βλ. παράγραφο 4.4 και παράγραφο 4.5).

Η νερατινίμπη δεν παρήγαγε καμία ανασταλτική δραστηριότητα έναντι των διαβιβαστών πρόσληψης, OATP1B1\*1a, OATP1B3, OAT1, OAT3 και OCT2, με αναφερόμενες τιμές IC<sub>50</sub> > 10 μΜ. Η νερατινίμπη παρήγαγε ανασταλτική δραστηριότητα στον διαβιβαστή πρόσληψης OCT1, με IC<sub>50</sub> 2,9 μΜ.

#### Ειδικοί πληθυσμοί

##### Νεφρική δυσλειτουργία

Δεν έχουν διενεργηθεί φαρμακοκινητικές μελέτες σε ασθενείς με νεφρική δυσλειτουργία ή ασθενείς που υποβάλλονται σε αιμοκάθαρση. Η φαρμακοκινητική προτυποποίηση πληθυσμού αποκάλυψε ότι η κάθαρση κρεατινίνης δεν ερμηνεύει τη μεταβλητότητα μεταξύ ασθενών και, συνεπώς, δεν συνιστώνται τροποποιήσεις της δόσης για τους ασθενείς με ήπια έως μέτρια νεφρική δυσλειτουργία (βλ. παράγραφο 4.2 και παράγραφο 4.4).

##### Ηπατική δυσλειτουργία

Η νερατινίμπη μεταβολίζεται εκτεταμένα στο ήπαρ. Σε υποκείμενα με σοβαρή προϋπάρχουσα ηπατική δυσλειτουργία (κατηγορίας C κατά Child Pugh) χωρίς καρκίνο, η κάθαρση της νερατινίμπης μειώθηκε κατά 36% και η έκθεση στη νερατινίμπη αυξήθηκε περίπου κατά 3 φορές σε σύγκριση με τους υγιείς εθελοντές (βλ. παράγραφο 4.2 και παράγραφο 4.3).

### **5.3 Προκλινικά δεδομένα για την ασφάλεια**

Οι ανεπιθύμητες ενέργειες που δεν παρατηρήθηκαν στις κλινικές μελέτες, αλλά παρατηρήθηκαν σε ζώα σε επίπεδα έκθεσης παρόμοια με τα κλινικά επίπεδα έκθεσης και με ενδεχόμενη σχέση με την κλινική χρήση, ήταν οι ακόλουθες:

#### Καρκινογένεση, μεταλλαξιογένεση

Το Nerlynx δεν είχε ούτε κλαστογόνο ούτε μεταλλαξιγόνο δράση στην τυπική σειρά των μελετών γονοτοξικότητας.

Οι μεταβολίτες της νερατινίμπης M3, M6, M7 και M11 είναι αρνητικοί στην τυπική σειρά των *in vitro* μελετών γονοτοξικότητας.

Η μελέτη καρκινογένεσης διάρκειας 6-μηνών σε διαγονιδιακούς ποντικούς Tg.rasH2 και τα διαιτητικά δεδομένα από ποντικούς δεν έδειξαν κανένα σημείο δυνητικής καρκινογένεσης.

#### Τοξικότητα στην αναπαραγωγή

Σε κουνέλια, δεν παρατηρήθηκαν επιδράσεις στο ζευγάρι ή στην ικανότητα των ζώων να μείνουν έγκυα, αλλά η εμβρυϊκή θνησιμότητα και οι μορφολογικές ανωμαλίες στο κύημα (π.χ. επιμηκυμένο κεφάλι, διαστολή των κοιλιών του εγκεφάλου και ανωμαλίες σχήματος στην πρόσθια πηγή του κρανίου και διευρυμένη πρόσθια ή/και οπίσθια πηγή) παρατηρήθηκαν σε δόσεις που θα μπορούσαν να θεωρηθούν σημαντικές από κλινική άποψη.

## **6. ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ**

### **6.1 Κατάλογος εκδόχων**

#### Πυρήνας δισκίου

Μαννιτόλη (E421)

Μικροκρυσταλλική κυτταρίνη

Κροσποβιδόνη

Ποβιδόνη

Διοξειδίο του πυριτίου, κολλοειδές άνυδρο

Στεατικό μαγνήσιο

#### Επικάλυψη του δισκίου

Πολυβινυλική αλκοόλη

Διοξειδίο του τιτανίου (E171)

Μακρογόλη

Τάλκης

Κόκκινο οξείδιο σιδήρου (E172)

### **6.2 Ασυμβατότητες**

Δεν εφαρμόζεται.

### **6.3 Διάρκεια ζωής**

3 έτη.

### **6.4 Ιδιαίτερες προφυλάξεις κατά τη φύλαξη του προϊόντος**

Διατηρείτε τη φιάλη καλά κλεισμένη για να προστατεύεται από την υγρασία.

Το φαρμακευτικό αυτό προϊόν δεν απαιτεί ιδιαίτερες συνθήκες θερμοκρασίας για τη φύλαξή του.

### **6.5 Φύση και συστατικά του περιέκτη**

Λευκή στρογγυλή φιάλη 60 mL από πολυαιθυλένιο υψηλής πυκνότητας (HDPE), με πόμα ασφαλείας για παιδιά από πολυπροπυλένιο και αεροστεγές κάλυμμα από φύλλο αλουμινίου.

Κάθε φιάλη με δισκία περιέχει επίσης κάνιστρο από πολυαιθυλένιο υψηλής πυκνότητας (HDPE) με 1 g αποξηραντικής γέλης πυριτικού οξέος.

Κάθε φιάλη περιέχει 180 δισκία.

### **6.6 Ιδιαίτερες προφυλάξεις απόρριψης**

Κάθε αχρησιμοποίητο φαρμακευτικό προϊόν ή υπόλειμμα πρέπει να απορρίπτεται σύμφωνα με τις κατά τόπους ισχύουσες σχετικές διατάξεις.

## **7. ΚΑΤΟΧΟΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**

Pierre Fabre Médicament  
45 place Abel Gance  
92100 Boulogne-Billancourt  
Γαλλία

**8. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**

EU/1/18/1311/001

**9. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΠΡΩΤΗΣ ΕΓΚΡΙΣΗΣ/ΑΝΑΝΕΩΣΗΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ**

Ημερομηνία πρώτης έγκρισης: 31 Αυγούστου 2018

**10. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΑΝΑΘΕΩΡΗΣΗΣ ΤΟΥ ΚΕΙΜΕΝΟΥ**

Λεπτομερείς πληροφορίες για το παρόν φαρμακευτικό προϊόν είναι διαθέσιμες στον δικτυακό τόπο του Ευρωπαϊκού Οργανισμού Φαρμάκων: <http://www.ema.europa.eu>.

## **ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ ΙΙ**

- Α. ΠΑΡΑΣΚΕΥΑΣΤΗΣ ΥΠΕΥΘΥΝΟΣ ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΔΕΣΜΕΥΣΗ ΤΩΝ ΠΑΡΤΙΔΩΝ**
- Β. ΟΡΟΙ Ή ΠΕΡΙΟΡΙΣΜΟΙ ΣΧΕΤΙΚΑ ΜΕ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ ΚΑΙ ΤΗ ΧΡΗΣΗ**
- Γ. ΑΛΛΟΙ ΟΡΟΙ ΚΑΙ ΑΠΑΙΤΗΣΕΙΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**
- Δ. ΟΡΟΙ Ή ΠΕΡΙΟΡΙΣΜΟΙ ΣΧΕΤΙΚΑ ΜΕ ΤΗΝ ΑΣΦΑΛΗ ΚΑΙ ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΙΚΗ ΧΡΗΣΗ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ**

## **A. ΠΑΡΑΣΚΕΥΑΣΤΗΣ ΥΠΕΥΘΥΝΟΣ ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΔΕΣΜΕΥΣΗ ΤΩΝ ΠΑΡΤΙΔΩΝ**

Όνομα και διεύθυνση του παρασκευαστή που είναι υπεύθυνος για την αποδέσμευση των παρτίδων

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

## **B. ΟΡΟΙ Ή ΠΕΡΙΟΡΙΣΜΟΙ ΣΧΕΤΙΚΑ ΜΕ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ ΚΑΙ ΤΗ ΧΡΗΣΗ**

Φαρμακευτικό προϊόν για το οποίο απαιτείται περιορισμένη ιατρική συνταγή (βλ. παράρτημα I: Περίληψη των Χαρακτηριστικών του Προϊόντος, παράγραφος 4.2).

## **Γ. ΑΛΛΟΙ ΟΡΟΙ ΚΑΙ ΑΠΑΙΤΗΣΕΙΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**

- **Εκθέσεις περιοδικής παρακολούθησηςπ της ασφάλειαςα**

Οι απαιτήσεις για την υποβολή εκθέσεων περιοδικής παρακολούθησης της ασφάλειας για το εν λόγω φαρμακευτικό προϊόν ορίζονται στον κατάλογο με τις ημερομηνίες αναφοράς της Ένωσης (κατάλογος EURD) που παρατίθεται στην παράγραφο 7, του άρθρου 107γ, της οδηγίας 2001/83/ΕΚ και κάθε επακόλουθης επικαιροποίησης όπως δημοσιεύεται στην ευρωπαϊκή δικτυακή πύλη για τα φάρμακα.

Ο Κάτοχος Άδειας Κυκλοφορίας θα υποβάλει την πρώτη έκθεση περιοδικής παρακολούθησης της ασφαλείας για το προϊόν μέσα σε 6 μήνες από την έγκριση.

## **Δ. ΟΡΟΙ Ή ΠΕΡΙΟΡΙΣΜΟΙ ΣΧΕΤΙΚΑ ΜΕ ΤΗΝ ΑΣΦΑΛΗ ΚΑΙ ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΙΚΗ ΧΡΗΣΗ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ**

- **Σχέδιο Διαχείρισης Κινδύνου (ΣΔΚ)**

Ο ΚΑΚ θα διεξαγάγει τις απαιτούμενες δραστηριότητες και παρεμβάσεις φαρμακοεπαγρύπνησης όπως παρουσιάζονται στο συμφωνηθέν ΣΔΚ που παρουσιάζεται στην ενότητα 1.8.2 της άδειας κυκλοφορίας και οποιεσδήποτε επακόλουθες εγκεκριμένες αναθεωρήσεις του ΣΔΚ.

Ένα επικαιροποιημένο ΣΔΚ θα πρέπει να κατατεθεί:

- Μετά από αίτημα του Ευρωπαϊκού Οργανισμού Φαρμάκων,
- Οποτεδήποτε τροποποιείται το σύστημα διαχείρισης κινδύνου, ειδικά ως αποτέλεσμα λήψης νέων πληροφοριών που μπορούν να επιφέρουν σημαντική αλλαγή στη σχέση οφέλους-κινδύνου ή ως αποτέλεσμα της επίτευξης ενός σημαντικού οροσήμου (φαρμακοεπαγρύπνηση ή ελαχιστοποίηση κινδύνου).
- **Επιπρόσθετα μέτρα ελαχιστοποίησης κινδύνου**

Πριν από την κυκλοφορία του Nerlynx σε κάθε Κράτος Μέλος, ο Κάτοχος της Άδειας Κυκλοφορίας (ΚΑΚ) πρέπει να συμφωνήσει με την Εθνική Αρμόδια Αρχή σχετικά με το περιεχόμενο και τη μορφή του εκπαιδευτικού προγράμματος, συμπεριλαμβανομένων των μέσων επικοινωνίας, των μεθόδων διανομής και τυχόν άλλων ζητημάτων που αφορούν το πρόγραμμα.

Ο ΚΑΚ θα διασφαλίσει ότι σε κάθε Κράτος Μέλος όπου κυκλοφορεί το Nerlynx, όλοι οι επαγγελματίες υγείας που αναμένεται να συνταγογραφήσουν/χορηγήσουν το Nerlynx, καθώς και όλοι

οι ασθενείς/φροντιστές που αναμένεται να χρησιμοποιήσουν το Nerlynx έχουν πρόσβαση στο/τους παρέχεται το ακόλουθο εκπαιδευτικό πακέτο:

- Εκπαιδευτικό υλικό για γιατρούς
- Ενημερωτικός οδηγός για τον ασθενή

**Το εκπαιδευτικό υλικό για γιατρούς πρέπει να περιλαμβάνει:**

- ο Την Περίληψη των Χαρακτηριστικών του Προϊόντος
- ο Οδηγό για τους επαγγελματίες υγείας
- ο Εκπαιδευτικό υλικό για ασθενείς
  - **Ο οδηγός για επαγγελματίες υγείας** πρέπει να περιέχει τα ακόλουθα βασικά στοιχεία:
- ο Το όνομα του προϊόντος, τη δραστική ουσία και την εγκεκριμένη ένδειξη του προϊόντος
- ο Συναφείς πληροφορίες για την ανησυχία σχετικά με την ασφάλεια «Γαστρεντερική τοξικότητα (διάρροια)» (π.χ. σοβαρότητα, ένταση, συχνότητα, χρόνος μέχρι την εμφάνιση, διάρκεια, αναστρεψιμότητα των ανεπιθύμητων ενεργειών, κατά περίπτωση).
- ο Λεπτομέρειες περί του πληθυσμού που διατρέχει μεγαλύτερο κίνδυνο σχετικά με την ασφάλεια
- ο Το βασικό μήνυμα που πρέπει να λάβουν οι ασθενείς στο πλαίσιο συμβουλευτικής σχετικά με την πρόληψη και ελαχιστοποίηση της Γαστρεντερικής τοξικότητας μέσω της κατάλληλης παρακολούθησης και διαχείρισης:
  - ο προφυλακτική θεραπεία με αντιδιαρροϊκά φαρμακευτικά προϊόντα
  - ο αλλαγές στη διατροφή
  - ο τροποποίηση της δόσης (με κατευθυντήριες γραμμές για τη ρύθμιση δόσης)/ διακοπή της θεραπείας

ο Σπουδαιότητα παράδοσης εκπαιδευτικού υλικού στους ασθενείς/φροντιστές κατά την ολοκλήρωση της συμβουλευτικής

ο Σχόλια σχετικά με τη σημασία αναφοράς ανεπιθύμητων ενεργειών

➤ **Εκπαιδευτικό υλικό για ασθενείς:**

Το πακέτο πληροφοριών ασθενούς πρέπει να περιλαμβάνει:

- ο Το φύλλο οδηγιών χρήσης
- ο Οδηγό θεραπείας για ασθενείς/φροντιστές
- ο «Ημερολόγιο θεραπείας»

**Ο οδηγός για ασθενείς/φροντιστές** πρέπει να περιέχει τα ακόλουθα βασικά στοιχεία (σε απλή γλώσσα)

- Το όνομα του προϊόντος, τη δραστική ουσία και την εγκεκριμένη ένδειξη του προϊόντος
- Συναφείς για τη γαστρεντερική τοξικότητα (διάρροια) πληροφορίες (π.χ. ανάλυση ενδείξεων και συμπτωμάτων (σοβαρότητα, ένταση, συχνότητα, χρόνος μέχρι την εμφάνιση, διάρκεια, κίνδυνοι και συνέπειες)).
- Βασικά μηνύματα για την πρόληψη και ελαχιστοποίηση της ΓΕ τοξικότητας με την κατάλληλη παρακολούθηση (με αναφορά στο ημερολόγιο θεραπείας) και διαχείριση:
  - ο προφυλακτική θεραπεία με αντιδιαρροϊκά φαρμακευτικά προϊόντα



- αλλαγές στη διατροφή
- πότε πρέπει να ειδοποιήσουν έναν επαγγελματία υγείας και τη σπουδαιότητα αυτής της ενέργειας για την περαιτέρω ρύθμιση της θεραπείας
- Σχόλια σχετικά με τη σημασία της ανάγνωσης της διαδικαστικής επεξηγητικής επιστολής (PIL)
- Σχόλια σχετικά με τη σημασία αναφοράς ανεπιθύμητων ενεργειών

**ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ ΙΙΙ**  
**ΕΠΙΣΗΜΑΝΣΗ ΚΑΙ ΦΥΛΛΟ ΟΔΗΓΙΩΝ ΧΡΗΣΗΣ**

## **Α. ΕΠΙΣΗΜΑΝΣΗ**

**ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΗΝ ΕΞΩΤΕΡΙΚΗ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΑ ΚΑΙ ΣΤΗ ΣΤΟΙΧΕΙΩΔΗ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΑ**

**ΚΟΥΤΙ ΚΑΙ ΦΙΑΛΗ**

**1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ**

Nerlynx 40 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία  
νερατινίμπη

**2. ΣΥΝΘΕΣΗ ΣΕ ΔΡΑΣΤΙΚΗ(ΕΣ) ΟΥΣΙΑ(ΕΣ)**

Κάθε επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο περιέχει μηλεϊνική νερατινίμπη, ισοδύναμη με 40 mg νερατινίμπης.

**3. ΚΑΤΑΛΟΓΟΣ ΕΚΔΟΧΩΝ**

**4. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ ΚΑΙ ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΟ**

180 δισκία

**5. ΤΡΟΠΟΣ ΚΑΙ ΟΔΟΣ ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ**

Διαβάστε το φύλλο οδηγιών χρήσης πριν από τη χρήση.  
Από του στόματος χρήση.

**6. ΕΙΔΙΚΗ ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ ΣΥΜΦΩΝΑ ΜΕ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΤΟ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟ ΠΡΟΪΟΝ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΦΥΛΑΣΣΕΤΑΙ ΣΕ ΘΕΣΗ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΔΕΝ ΒΛΕΠΟΥΝ ΚΑΙ ΔΕΝ ΠΡΟΣΕΓΓΙΖΟΥΝ ΤΑ ΠΑΙΔΙΑ**

Να φυλάσσεται σε θέση την οποία δεν βλέπουν και δεν προσεγγίζουν τα παιδιά.

**7. ΑΛΛΗ(ΕΣ) ΕΙΔΙΚΗ(ΕΣ) ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ(ΕΙΣ), ΕΑΝ ΕΙΝΑΙ ΑΠΑΡΑΙΤΗΤΗ(ΕΣ)**

Μην καταπίνετε το αφυγραντικό.

**8. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ**

EXP

**9. ΕΙΔΙΚΕΣ ΣΥΝΘΗΚΕΣ ΦΥΛΑΞΗΣ**

Διατηρείτε τη φιάλη καλά κλεισμένη για να προστατεύεται από την υγρασία.

**10. ΙΔΙΑΙΤΕΡΕΣ ΠΡΟΦΥΛΑΞΕΙΣ ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΡΡΙΨΗ ΤΩΝ ΜΗ ΧΡΗΣΙΜΟΠΟΙΗΘΕΝΤΩΝ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΩΝ ΠΡΟΪΟΝΤΩΝ Ή ΤΩΝ ΥΠΟΛΕΙΜΜΑΤΩΝ ΠΟΥ ΠΡΟΕΡΧΟΝΤΑΙ ΑΠΟ ΑΥΤΑ, ΕΦΟΣΟΝ ΑΠΑΙΤΕΙΤΑΙ**

Κάθε αχρησιμοποίητο φαρμακευτικό προϊόν ή υπόλειμμα πρέπει να απορρίπτεται σύμφωνα με τις κατά τόπους ισχύουσες σχετικές διατάξεις.

**11. ΟΝΟΜΑ ΚΑΙ ΔΙΕΥΘΥΝΣΗ ΤΟΥ ΚΑΤΟΧΟΥ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**

Pierre Fabre Médicament  
45 place Abel Gance  
92100 Boulogne-Billancourt  
Γαλλία

**12. ΑΡΙΘΜΟΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**

EU/1/18/1311/001

**13. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ**

Lot

**14. ΓΕΝΙΚΗ ΚΑΤΑΤΑΞΗ ΓΙΑ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ**

**15. ΟΔΗΓΙΕΣ ΧΡΗΣΗΣ**

**16. ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ ΣΕ BRAILLE**

Κουτί  
nerlynx 40 mg

**17. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ – ΔΙΣΔΙΑΣΤΑΤΟΣ ΓΡΑΜΜΩΤΟΣ ΚΩΔΙΚΑΣ (2D)**

Κουτί  
Δισδιάστατος γραμμωτός κώδικας (2D) που φέρει τον περιληφθέντα μοναδικό αναγνωριστικό κωδικό.

**18. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ – ΔΕΛΟΜΕΝΑ ΑΝΑΓΝΩΣΙΜΑ ΑΠΟ ΤΟΝ ΑΝΘΡΩΠΟ**

Κουτί  
PC:  
SN:  
NN:

## **B. ΦΥΛΛΟ ΟΔΗΓΙΩΝ ΧΡΗΣΗΣ**

## Φύλλο οδηγιών χρήσης: Πληροφορίες για τον ασθενή

### Nerlynx 40 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία νερατινίμπη

▼ Το φάρμακο αυτό τελεί υπό συμπληρωματική παρακολούθηση. Αυτό θα επιτρέψει τον γρήγορο προσδιορισμό νέων πληροφοριών ασφάλειας. Μπορείτε να βοηθήσετε μέσω της αναφοράς πιθανών ανεπιθύμητων ενεργειών που ενδεχομένως παρουσιάζετε. Βλ. τέλος της παραγράφου 4 για τον τρόπο αναφοράς ανεπιθύμητων ενεργειών.

**Διαβάστε προσεκτικά ολόκληρο το φύλλο οδηγιών χρήσης προτού αρχίσετε να παίρνετε αυτό το φάρμακο, διότι περιλαμβάνει σημαντικές πληροφορίες για σας.**

- Φυλάξτε αυτό το φύλλο οδηγιών χρήσης. Ίσως χρειαστεί να το διαβάσετε ξανά.
- Εάν έχετε περαιτέρω απορίες, ρωτήστε τον γιατρό ή τον φαρμακοποιό σας.
- Η συνταγή για αυτό το φάρμακο χορηγήθηκε αποκλειστικά για σας. Δεν πρέπει να δώσετε το φάρμακο σε άλλους. Μπορεί να τους προκαλέσει βλάβη, ακόμα και όταν τα συμπτώματα της ασθένειας τους είναι ίδια με τα δικά σας.
- Εάν παρατηρήσετε κάποια ανεπιθύμητη ενέργεια, ενημερώστε τον γιατρό ή τον φαρμακοποιό σας. Αυτό ισχύει και για κάθε πιθανή ανεπιθύμητη ενέργεια που δεν αναφέρεται στο παρόν φύλλο οδηγιών χρήσης. Βλέπε παράγραφο 4.

#### Τι περιέχει το παρόν φύλλο οδηγιών:

1. Τι είναι το Nerlynx και ποια είναι η χρήση του
2. Τι πρέπει να γνωρίζετε πριν πάρετε το Nerlynx
3. Πώς να πάρετε το Nerlynx
4. Πιθανές ανεπιθύμητες ενέργειες
5. Πώς να φυλάσσετε το Nerlynx
6. Περιεχόμενα της συσκευασίας και λοιπές πληροφορίες

#### 1. Τι είναι το Nerlynx και ποια είναι η χρήση του

##### Τι είναι το Nerlynx

Το Nerlynx περιέχει τη δραστική ουσία «νερατινίμπη», η οποία ανήκει σε μια κατηγορία φαρμάκων που ονομάζονται «αναστολείς της τυροσινικής κινάσης» και χρησιμοποιούνται για την αναστολή καρκινικών κυττάρων και τη θεραπεία του καρκίνου του μαστού.

##### Ποια είναι η χρήση του Nerlynx

Το Nerlynx χρησιμοποιείται σε ασθενείς με πρώιμου σταδίου καρκίνο του μαστού:

- που είναι θετικοί σε ορμονικούς υποδοχείς (HR-θετικός καρκίνος) και στον υποδοχέα 2 του ανθρώπινου επιδερμικού αυξητικού παράγοντα (HER2-θετικός καρκίνος) και
- έχουν υποβληθεί σε προηγούμενη θεραπεία με άλλο φάρμακο που ονομάζεται τραστουζουμάμπη.

Ο «υποδοχέας HER2» είναι μια πρωτεΐνη που υπάρχει στην επιφάνεια των κυττάρων του σώματος. Συμβάλλει στον έλεγχο της ανάπτυξης υγιούς κυττάρου του μαστού. Στον HER2-θετικό καρκίνο του μαστού, τα καρκινικά κύτταρα έχουν μεγάλη ποσότητα υποδοχέων HER2 στην επιφάνειά τους. Αυτό έχει ως αποτέλεσμα την ταχύτερη διαίρεση και ανάπτυξη των καρκινικών κυττάρων.

Οι «ορμονικοί υποδοχείς» είναι επίσης πρωτεΐνες που εκφράζονται μέσα στα κύτταρα ορισμένων συγκεκριμένων ιστών. Τα οιστρογόνα και η προγεστερόνη συνδέονται με αυτές τις πρωτεΐνες και ρυθμίζουν την κυτταρική δραστηριότητα. Στον HR-θετικό καρκίνο, η διαίρεση και ανάπτυξη των καρκινικών κυττάρων μπορεί να ενισχυθεί με οιστρογόνα και/ή προγεστερόνη.

Πριν από τη χρήση του Nerlynx, θα πρέπει να υποβληθείτε σε εξετάσεις για να διαπιστωθεί ότι ο καρκίνος σας είναι θετικός στους υποδοχείς HR και HER2. Επίσης, θα πρέπει να έχετε υποβληθεί κατά το παρελθόν σε θεραπεία με τραστουζουμάμπη.

## **Πώς δρα το Nerlynx**

Το Nerlynx δρα αναστέλλοντας τους υποδοχείς HER2 στα καρκινικά κύτταρα, με αποτέλεσμα τη διακοπή της διαίρεσης και της ανάπτυξης των κυττάρων.

## **2. Τι πρέπει να γνωρίζετε πριν πάρετε το Nerlynx**

### **Μην πάρετε το Nerlynx**

- σε περίπτωση αλλεργίας στη νερατινίμπη ή σε οποιοδήποτε άλλο από τα συστατικά αυτού του φαρμάκου (αναφέρονται στην παράγραφο 6)
- εάν πάσχετε από σοβαρά προβλήματα στο ήπαρ
- εάν παίρνετε ριφαμπικίνη (φάρμακο για φυματίωση)
- εάν παίρνετε καρβαμαζεπίνη ή φαινυτοΐνη (φάρμακα για επιληψία)
- εάν παίρνετε βαλσαμόχορτο (φυτικό προϊόν για την κατάθλιψη)

### **Προειδοποιήσεις και προφυλάξεις**

Απευθυνθείτε στον γιατρό ή τον φαρμακοποιό σας πριν πάρετε το Nerlynx.

### **Όταν ξεκινήσετε τη θεραπεία με Nerlynx πρέπει να λάβετε αντιδιαρροϊκό φάρμακο**

Το Nerlynx μπορεί να προκαλέσει διάρροια από τα αρχικά στάδια της θεραπείας. Πρέπει να λάβετε αντιδιαρροϊκό φάρμακο ώστε η διάρροια να μην εξελιχθεί σε σοβαρή και να αποφύγετε την αφυδάτωσή σας κατά τη διάρκεια της θεραπείας με Nerlynx.

### **Εξετάσεις και έλεγχοι ηπατικών προβλημάτων**

Το Nerlynx μπορεί να προκαλέσει μεταβολές στην ηπατική λειτουργία, οι οποίες γίνονται αντιληπτές στις εξετάσεις αίματος. Ο γιατρός σας θα σας υποβάλλει σε εξετάσεις αίματος πριν και κατά τη διάρκεια της θεραπείας με το Nerlynx. Ο γιατρός σας θα διακόψει τη θεραπεία σας με το Nerlynx εάν οι ηπατικές εξετάσεις σας δείξουν σοβαρό πρόβλημα.

### **Παιδιά και έφηβοι**

Μην χρησιμοποιείτε το φάρμακο αυτό σε παιδιά ηλικίας κάτω των 18 ετών. Η ασφάλεια του Nerlynx και η αποτελεσματικότητά του δεν έχουν μελετηθεί στη συγκεκριμένη ηλικιακή ομάδα.

### **Άλλα φάρμακα και Nerlynx**

Ενημερώστε τον γιατρό ή τον φαρμακοποιό σας εάν παίρνετε, έχετε πρόσφατα πάρει ή μπορεί να πάρετε άλλα φάρμακα. Αυτό θα πρέπει να το κάνετε επειδή το Nerlynx μπορεί να επηρεάσει τον τρόπο δράσης ορισμένων φαρμάκων. Επίσης, ορισμένα άλλα φάρμακα μπορεί να επηρεάσουν τον τρόπο που δρα το Nerlynx.

Συγκεκριμένα, ενημερώστε τον γιατρό ή τον φαρμακοποιό σας εάν παίρνετε οποιοδήποτε από τα παρακάτω φάρμακα:

- ριφαμπικίνη - φάρμακο για την φυματίωση
- καρβαμαζεπίνη, φαινοβαρβιτάλη ή φαινυτοΐνη - φάρμακα για την επιληψία
- βαλσαμόχορτο - φυτικό προϊόν για την κατάθλιψη
- κετοκοναζόλη, βορικοναζόλη, ιτρακοναζόλη ή φλουκοναζόλη - φάρμακα για την αντιμετώπιση μυκητιασικών λοιμώξεων
- ερυθρομυκίνη ή κλαριθρομυκίνη - φάρμακα για την αντιμετώπιση βακτηριακών λοιμώξεων
- αναστολείς πρωτεάσης - αντιϊικά φάρμακα
- νεφαζοζοδόνη - φάρμακο για τη θεραπεία της κατάθλιψης
- διλτιαζέμη ή βεραπαμίλη - φάρμακα για υψηλή αρτηριακή πίεση ή θωρακικό άλγος
- δαμπιγκατράνη ή διγοξίνη - φάρμακο για καρδιακά προβλήματα
- ροσουβαστατίνη - φάρμακο για τη θεραπεία της υψηλής χοληστερολαιμίας
- ιρινοτεκάνη - φάρμακο που χρησιμοποιείται για ορθοκολικούς καρκίνους
- σουλφασαλαζίνη - ένα αντιφλεγμονώδες εντερικό φάρμακο
- φάρμακα για στομαχικά προβλήματα, όπως:
  - λανσοπραζόλη, ομεπραζόλη ή παρεμφερή φάρμακα που ονομάζονται «αναστολείς αντλίας πρωτονίων» δεν συνιστώνται



- ρανιτιδίνη, σιμετιδίνη ή παρεμφερή φάρμακα που ονομάζονται «ανταγωνιστές υποδοχέα H<sub>2</sub>». Η νερατινίμη πρέπει να λαμβάνεται 10 ώρες μετά τη χορήγηση του ανταγωνιστή υποδοχέα H<sub>2</sub> και τουλάχιστον 2 ώρες πριν από την επόμενη δόση του ανταγωνιστή υποδοχέα H<sub>2</sub>
- αντιόξινα φάρμακα - η δόση τους πρέπει να απέχει τουλάχιστον 3 ώρες από τη δόση του Nerlynx.

Εάν ισχύει κάτι από τα παραπάνω για εσάς (ή εάν έχετε αμφιβολίες), επικοινωνήστε με τον γιατρό ή τον φαρμακοποιό σας πριν πάρετε Nerlynx.

### **Το Nerlynx με τροφή και ποτό**

Μην πάρετε το Nerlynx μαζί με γκρέιπφρουτ ή ρόδι – αυτό περιλαμβάνει την κατανάλωση του φρούτου, την κατανάλωση του χυμού ή τη λήψη συμπληρώματος που μπορεί να το περιέχει. Αυτό οφείλεται στο ότι αυτά τα φρούτα ενδέχεται να αλληλεπιδράσει με το Nerlynx και να επηρεάσει τον τρόπο δράσης του φαρμάκου.

### **Κύηση**

Εάν είστε έγκυος, ο γιατρός θα αξιολογήσει το δυνητικό όφελος για εσάς και τους κινδύνους για το κύημα, πριν σας χορηγήσει το φάρμακο. Εάν μείνετε έγκυος κατά τη διάρκεια της θεραπείας με το φάρμακο, ο γιατρός θα αξιολογήσει το δυνητικό όφελος για εσάς και τους κινδύνους για το κύημα που ενέχει η συνέχιση της λήψης του φαρμάκου.

### **Αντισύλληψη**

Οι γυναίκες σε αναπαραγωγική ηλικία πρέπει να χρησιμοποιούν μια αποτελεσματική μέθοδο αντισύλληψης συμπεριλαμβανομένης της μεθόδου φραγμού:

- κατά τη διάρκεια της λήψης του Nerlynx και
- για 1 μήνα μετά την ολοκλήρωση της θεραπείας.

Οι άνδρες πρέπει να χρησιμοποιούν μια αποτελεσματική μέθοδο αντισύλληψης φραγμού, όπως το προφυλακτικό:

- κατά τη διάρκεια της λήψης του Nerlynx και
- για 3 μήνες μετά την ολοκλήρωση της θεραπείας.

### **Θηλασμός**

Ενημερώστε τον γιατρό σας πριν πάρετε το Nerlynx εάν θηλάζετε ή σκοπεύετε να θηλάσετε, καθώς μικρές ποσότητες του εν λόγω φαρμάκου ενδέχεται να απεκκρίνονται στο μητρικό γάλα. Ο γιατρός σας θα συζητήσει μαζί σας τα οφέλη και τους κινδύνους της λήψης Nerlynx κατά τη διάρκεια αυτής της περιόδου.

### **Οδήγηση και χειρισμός μηχανημάτων**

Το Nerlynx έχει μικρή ή μέτρια επίδραση στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανημάτων. Οι ανεπιθύμητες ενέργειες του Nerlynx (για παράδειγμα, αφυδάτωση και ζάλη που προκαλούνται από τη διάρροια, κόπωση και λιποθυμία) ενδέχεται να επηρεάσουν τον τρόπο εκτέλεσης δραστηριοτήτων που απαιτούν κρίση, κινητικές ή γνωστικές δεξιότητες.

## **3. Πώς να πάρετε το Nerlynx**

Πάντοτε να παίρνετε το φάρμακο αυτό αυστηρά σύμφωνα με τις οδηγίες του γιατρού σας. Εάν έχετε αμφιβολίες, ρωτήστε τον γιατρό ή τον φαρμακοποιό σας.

### **Πόσο Nerlynx να πάρετε**

Η συνιστώμενη δόση του Nerlynx είναι 6 δισκία μία φορά την ημέρα (συνολικά 240 mg).

- Να παίρνετε τα δισκία με τροφή. Μην σπάτε και μην διαλύετε τα δισκία. Μην καταπιείτε το αφυγραντικό.
- Λαμβάνετε όλα τα δισκία με νερό, την ίδια ώρα περίπου κάθε μέρα κατά προτίμηση το πρωί.

Η διάρκεια της θεραπείας είναι ένα έτος.

**Όταν ξεκινήσετε τη θεραπεία με Nerlynx πρέπει να λάβετε αντιδιαρροϊκό φάρμακο**

Το Nerlynx μπορεί να προκαλέσει διάρροια από τα αρχικά στάδια της θεραπείας, εκτός εάν λαμβάνετε αντιδιαρροϊκό φάρμακο για την πρόληψη ή τον περιορισμό της διάρροιας. Η διάρροια παρατηρείται συνήθως στα αρχικά στάδια της θεραπείας με Nerlynx και μπορεί να είναι βαριάς μορφής, προκαλώντας αφυδάτωση του οργανισμού σας.

- Ξεκινήστε το αντιδιαρροϊκό φάρμακο με την πρώτη δόση του Nerlynx.
- Ο γιατρός σας θα σας ενημερώσει πώς να παίρνετε το αντιδιαρροϊκό φάρμακο.
- Συνεχίστε να παίρνετε το αντιδιαρροϊκό φάρμακο κατά τη διάρκεια του πρώτου έως και του δεύτερου μήνα της θεραπείας με Nerlynx. Ο γιατρός σας θα σας ενημερώσει εάν πρέπει να συνεχίσετε να λαμβάνετε αντιδιαρροϊκό φάρμακο για τον έλεγχο της διάρροιας μετά τους δύο πρώτους μήνες.
- Ο γιατρός σας θα σας ενημερώσει εάν πρέπει να αλλάξετε τη δόση του Nerlynx λόγω της διάρροιας.

**Εάν πάρετε μεγαλύτερη δόση Nerlynx από την κανονική**, επικοινωνήστε με γιατρό ή μεταβείτε αμέσως σε νοσοκομείο. Πάρτε τη συσκευασία του φαρμάκου μαζί σας.

Ορισμένες ανεπιθύμητες ενέργειες που σχετίζονται με τη λήψη μεγαλύτερης δόσης Nerlynx από το κανονικό είναι διάρροια, ναυτία, έμετος και αφυδάτωση.

**Εάν ξεχάσετε να πάρετε το Nerlynx**

- Εάν ξεχάσετε να πάρετε μία δόση, περιμένετε μέχρι την επόμενη ημέρα για να λάβετε την επόμενη.
- Μην πάρετε διπλή δόση για να αναπληρώσετε τη δόση που ξεχάσατε.

**Εάν σταματήσετε να παίρνετε το Nerlynx**

- Μην σταματήσετε να παίρνετε το Nerlynx χωρίς να συμβουλευτείτε τον γιατρό σας.

Εάν έχετε περισσότερες ερωτήσεις σχετικά με τη χρήση αυτού του φαρμάκου, ρωτήστε τον γιατρό ή τον φαρμακοποιό σας.

#### **4. Πιθανές ανεπιθύμητες ενέργειες**

Όπως όλα τα φάρμακα, έτσι και αυτό το φάρμακο μπορεί να προκαλέσει ανεπιθύμητες ενέργειες, αν και δεν παρουσιάζονται σε όλους τους ανθρώπους. Οι ακόλουθες ανεπιθύμητες ενέργειες ενδέχεται να εμφανιστούν με αυτό το φάρμακο:

**Διάρροια**

Το Nerlynx μπορεί να προκαλέσει διάρροια από τα αρχικά στάδια της θεραπείας, εκτός εάν λαμβάνεται αντιδιαρροϊκό φάρμακο για την πρόληψη ή τον περιορισμό της διάρροιας. Η διάρροια μπορεί να είναι βαριάς μορφής και να σας προκαλέσει αφυδάτωση. Για περισσότερες πληροφορίες σχετικά με το αντιδιαρροϊκό φάρμακο που πρέπει να λαμβάνετε ταυτόχρονα με το Nerlynx ανατρέξτε στην παράγραφο 3.

**Απευθυνθείτε στον γιατρό σας εάν:**

- έχετε διάρροια που επιμένει - μπορεί να σας δώσει συμβουλές για τον έλεγχο της διάρροιας.
- αισθάνεστε ζάλη ή αδυναμία λόγω της διάρροιας - εναλλακτικά πηγαίνετε αμέσως στο νοσοκομείο.

### **Ηπατικά προβλήματα**

Το Nerlynx μπορεί να προκαλέσει μεταβολές στην ηπατική λειτουργία - οι οποίες γίνονται αντιληπτές στις εξετάσεις αίματος. Μπορεί να έχετε ενδείξεις ή συμπτώματα ηπατικών προβλημάτων (π.χ. κίτρινος χρωματισμός του δέρματος ή/και των ματιών, σκούρα ούρα ή ανοιχτόχρωμα κόπρανα) ή και όχι. Ο γιατρός σας θα σας υποβάλλει σε εξετάσεις αίματος πριν και κατά τη διάρκεια της θεραπείας με το Nerlynx. Ο γιατρός σας θα σταματήσει τη θεραπεία με Nerlynx εάν οι εξετάσεις ηπατικής λειτουργίας δείξουν σοβαρά προβλήματα.

### **Άλλες ανεπιθύμητες ενέργειες**

Ενημερώστε τον γιατρό ή τον φαρμακοποιό σας εάν παρατηρήσετε κάποια από τις ακόλουθες ανεπιθύμητες ενέργειες:

**Πολύ συχνές:** μπορεί να επηρεάσουν περισσότερα από 1 στα 10 άτομα

- διάρροια
- πόνος στο στομάχι, αίσθημα αδιαθεσίας ή αδιαθεσία, μειωμένη όρεξη
- ξηροστομία ή φλεγμονή στο στόμα, περιλαμβανομένων φλυκταινών και ελκών στο στόμα
- εξάνθημα
- μυϊκοί σπασμοί ή κράμπες
- αίσθημα υπερβολικής κόπωσης

**Συχνές:** μπορεί να επηρεάσουν έως και 1 στα 10 άτομα

- αίσθημα καύσου κατά την ούρηση και συχνή και έντονη επιθυμία για ούρηση (μπορεί να είναι συμπτώματα λοίμωξης του ουροποιητικού συστήματος)
- αφυδάτωση
- ρινική αιμορραγία
- ήπιες στομαχικές διαταραχές
- ξηροστομία
- αλλαγές στα αποτελέσματα αιματολογικών εξετάσεων ηπατικής λειτουργίας
- προβλήματα στα νύχια, περιλαμβανομένου του σπασίματος των νυχιών ή της αλλαγής του χρώματός τους
- ξηροδερμία, περιλαμβανομένων των σκασιμάτων
- αλλαγές στις εξετάσεις νεφρικής λειτουργίας
- απώλεια βάρους

**Όχι συχνές:** μπορεί να επηρεάσουν έως και 1 στα 100 άτομα

- νεφρική ανεπάρκεια
- αλλαγές στα αποτελέσματα αιματολογικών εξετάσεων ηπατικής λειτουργίας (ήτοι αυξημένη χολερυθρίνη αίματος)

Ενημερώστε τον γιατρό ή τον φαρμακοποιό σας εάν παρατηρήσετε οποιαδήποτε από τις προαναφερόμενες ανεπιθύμητες ενέργειες.

### **Αναφορά ανεπιθύμητων ενεργειών**

Εάν παρατηρήσετε κάποια ανεπιθύμητη ενέργεια, ενημερώστε τον γιατρό ή τον φαρμακοποιό σας. Αυτό ισχύει και για κάθε πιθανή ανεπιθύμητη ενέργεια που δεν αναφέρεται στο παρόν φύλλο οδηγιών χρήσης. Μπορείτε επίσης να αναφέρετε ανεπιθύμητες ενέργειες απευθείας, μέσω του εθνικού συστήματος αναφοράς που αναγράφεται στο Παράρτημα V. Μέσω της αναφοράς ανεπιθύμητων ενεργειών μπορείτε να βοηθήσετε στη συλλογή περισσότερων πληροφοριών σχετικά με την ασφάλεια του παρόντος φαρμάκου.

## **5. Πώς να φυλάσσετε το Nerlynx**

Το φάρμακο αυτό πρέπει να φυλάσσεται σε μέρη που δεν το βλέπουν και δεν το φθάνουν τα παιδιά.

Να μη χρησιμοποιείται μετά την ημερομηνία λήξης που αναγράφεται στο φιαλίδιο και στο εξωτερικό κουτί μετά την ένδειξη EXP (ΛΗΞΗ). Η ημερομηνία λήξης συμπίπτει με την τελευταία ημέρα του συγκεκριμένου μήνα.

Διατηρείτε τη φιάλη καλά κλεισμένη για να προστατεύεται από την υγρασία.

Το φαρμακευτικό αυτό προϊόν δεν απαιτεί ιδιαίτερες συνθήκες θερμοκρασίας για τη φύλαξή του.

Μην χρησιμοποιείτε το Nerlynx εάν παρατηρήσετε ενδείξεις φθοράς στη συσκευασία του ή εάν φέρει ενδείξεις αλλοίωσης (π.χ. το εσωτερικό σφράγισμα έχει διαρρηχθεί).

Μην πετάτε φάρμακα στο νερό της αποχέτευσης ή στα οικιακά απορρίμματα. Ρωτήστε τον φαρμακοποιό σας για το πώς να πετάξετε τα φάρμακα που δεν χρησιμοποιείτε πια. Αυτά τα μέτρα θα βοηθήσουν στην προστασία του περιβάλλοντος.

## **6. Περιεχόμενα της συσκευασίας και λοιπές πληροφορίες**

### **Τι περιέχει το Nerlynx**

- Η δραστική ουσία είναι η νερατινίμπη. Κάθε επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο περιέχει μηλεϊνική νερατινίμπη, ισοδύναμη με 40 mg νερατινίμπης.
- Τα άλλα συστατικά είναι:
  - Πυρήνας δισκίου: μαννιτόλη (E421), μικροκρυσταλλική κυτταρίνη, κροσποβιδόνη, ποβιδόνη, κολλοειδές άνυδρο πυρίτιο, στεατικό μαγνήσιο
  - Επικάλυψη δισκίου: πολυβινυλική αλκοόλη, διοξείδιο του τιτανίου (E171), μακρογόλη, τάλκης, κόκκινο οξείδιο σιδήρου (E172)

### **Εμφάνιση του Nerlynx και περιεχόμενα της συσκευασίας**

Τα επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία είναι κόκκινα ωοειδή δισκία με χαραγμένη την ένδειξη «W104» στη μία πλευρά και λεία από την άλλη.

Τα επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία Nerlynx είναι συσκευασμένα σε λευκή στρογγυλή φιάλη από πολυαιθυλένιο υψηλής πυκνότητας (HDPE), με πώμα ασφαλείας για παιδιά από πολυπροπυλένιο και αεροστεγές κάλυμμα από φύλλο αλουμινίου για σφράγιση ασφαλείας. Κάθε φιάλη περιέχει 180 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία.

Κάθε φιάλη με δισκία περιέχει επίσης κάνιστρο από πολυαιθυλένιο υψηλής πυκνότητας (HDPE) με 1 g αποξηραντικής γέλης πυριτικού οξέος. Μην καταπίνετε το αφυγραντικό.

### **Κάτοχος Άδειας Κυκλοφορίας**

Pierre Fabre Médicament  
45 place Abel Gance  
92100 Boulogne-Billancourt  
Γαλλία

### **Παρασκευαστής**

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

**Το παρόν φύλλο οδηγιών χρήσης αναθεωρήθηκε για τελευταία φορά στις {MM/EEEE}.**

**Άλλες πηγές πληροφοριών**

Λεπτομερείς πληροφορίες για το φάρμακο αυτό είναι διαθέσιμες στον δικτυακό τόπο του Ευρωπαϊκού Οργανισμού Φαρμάκων: <http://www.ema.europa.eu>.

---