

BILAG I
PRODUKTRESUMÉ

▼ Dette lægemiddel er underlagt supplerende overvågning. Dermed kan nye sikkerhedsoplysninger hurtigt tilvejebringes. Sundhedspersoner anmodes om at indberette alle formodede bivirkninger. Se i pkt.4.8, hvordan bivirkninger indberettes.

1. LÆGEMIDLETS NAVN

Nerlynx 40 mg filmovertrukne tabletter

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSÆTNING

Hver filmovertrukket tablet indeholder neratinibmaleat svarende til 40 mg neratinib.

Alle hjælpestoffer er anført under pkt.6.1.

3. LÆGEMIDDELFORM

Filmovertrukket tablet.

Oval, rød filmovertrukket tablet med "W104" præget på den ene side. Tablettørrelsen er 10,5 mmx4,3 mm med en tykkelse på 3,1 mm.

4. KLINISKE OPLYSNINGER

4.1 Terapeutiske indikationer

Nerlynx er indiceret til forlænget adjuverende behandling af voksne patienter med tidlige stadier af hormonreceptor-positiv brystkræft med overudtryk af HER2, som har afsluttet en adjuverende trastuzumab-baseret behandling for mindre end et år siden.

4.2 Dosering og administration

Behandling med Nerlynx bør iværksættes og overvåges af en læge med erfaring i administration af kræftlægemidler.

Dosering

Den anbefalede dosis Nerlynx er 240 mg (seks 40 mg tabletter), der tages én gang dagligt i et år. Nerlynx bør tages sammen med mad, helst om morgenen. Patienterne bør begynde behandlingen inden for 1 år efter afslutning af trastuzumab-behandling.

Dosisjustering i tilfælde af bivirkninger

Dosisjustering anbefales baseret på den enkelte patients sikkerhed og tolerabilitet. Behandling af visse bivirkninger kan kræve afbrydelse af behandlingen og/eller dosisreduktion som vist i tabel 1, tabel 2, tabel 3 og tabel 4.

Seponér behandlingen med Nerlynx hos patienter, som:

- ikke opnår bedring til grad 0-1 af behandlingsrelateret toksicitet
- har toksiciteter, der medfører udskydelse af behandlingen > 3 uger, eller
- ikke kan tåle 120 mg dagligt.

En række andre situationer kan også medføre dosisjustering som klinisk indiceret (f.eks. uacceptable toksiciteter, vedvarende grad 2-bivirkninger osv.).

Tabel 1: Justeringer af Nerlynx-dosen i tilfælde af bivirkninger

Dosisniveau	Nerlynx-dosis
Anbefalet startdosis	240 mg dagligt
Første dosisreduktion	200 mg dagligt
Anden dosisreduktion	160 mg dagligt
Tredje dosisreduktion	120 mg dagligt

Tabel 2: Dosisjusteringer og behandling — generelle toksiciteter*

Sværhedsgrad af toksicitet [†]	Handling
Grad 3	Seponér Nerlynx indtil bedring til grad 0-1 eller <i>baseline</i> -niveau inden for 3 uger efter seponering. Genoptag derefter Nerlynx-behandling på det næste, lavere dosisniveau. Hvis en toksicitet af grad 3 ikke bedres inden for 3 uger, skal Nerlynx seponeres permanent.
Grad 4	Seponér Nerlynx permanent.

* Se tabel 3 og 4 nedenfor mht. behandling af diarré og levertoksicitet

† I henhold til CTCAE v4.0

Dosisjustering ved diarré

Behandling af diarré kræver korrekt brug af et lægemiddel mod diarré, kostændringer og passende dosisjustering af Nerlynx. Retningslinjer for justering af Nerlynx-dosen i tilfælde af diarré er vist i tabel 3.

Tabel 3: Dosisjustering ved diarré

Sværhedsgrad af diarré*	Handling
<ul style="list-style-type: none"> • Grad 1-diarré [stigning på < 4afføringer om dagen ift. <i>baseline</i>] • Grad 2-diarré [stigning på 4-6afføringer om dagen ift. <i>baseline</i>] i < 5 dage • Grad 3-diarré [stigning på ≥ 7afføringer om dagen ift. <i>baseline</i>, inkontinens, indlæggelse indiceret, begrænsning af dagligdagens selvpleje] i ≤ 2 dage 	<ul style="list-style-type: none"> • Justér diarrébehandlingen • Kostændringer • Der bør sørges for indtagelse af ~ 2 l væske for at undgå dehydrering • Når diarréen er bedret til grad 0-1 eller <i>baseline</i>-niveauet, bør det overvejes at genoptage den forebyggende behandling mod diarré, evt. sammen med hver administration af Nerlynx (se pkt.4.4).

Sværhedsgrad af diarré*	Handling
<ul style="list-style-type: none"> • Enhver grad med komplikationer† • Grad 2-diarré, der varer i 5 dage eller længere‡ • Grad 3-diarré, der varer mellem 2 dage og 3 uger‡ 	<ul style="list-style-type: none"> • Afbryd Nerlynx-behandlingen • Kostændringer • Der bør sørges for indtagelse af ~ 2 l væske for at undgå dehydrering • Hvis diarréen bedres til grad 0-1 i løbet af en uge eller derunder, bør Nerlynx genoptages i samme dosis. • Hvis diarréen bedres til grad 0-1, efter at der er gået mere end en uge, bør Nerlynx genoptages ved en lavere dosis (se tabel 1). • Når diarréen er bedret til grad 0-1 eller <i>baseline</i>-niveauet, bør det overvejes at genoptage den forebyggende behandling mod diarré, evt. sammen med hver efterfølgende administration af Nerlynx (se pkt.4.4). • Hvis grad 3-diarréen varer ved i mere end 3 uger, bør Nerlynx seponeres permanent.
<ul style="list-style-type: none"> • Grad 4-diarré [livstruende konsekvenser, akut intervention indiceret] 	<ul style="list-style-type: none"> • Seponér Nerlynx permanent
<ul style="list-style-type: none"> • Diarréen recidiverer til grad 2 eller derover ved 120 mg pr. dag 	<ul style="list-style-type: none"> • Seponér Nerlynx permanent

* I henhold til CTCAE v4.0

† Komplikationer omfatter dehydrering, feber, hypotension, nyresvigt eller neutropeni af grad 3-4

‡ På trods af optimal medicinsk behandling

Dosisjustering ved levertoksicitet

Retningslinjer for justering af Nerlynx-dosen i tilfælde af levertoksicitet er vist i tabel 4. (se pkt. 4.4).

Tabel 4: Dosisjustering ved levertoksicitet

Sværhedsgrad af levertoksicitet*	Handling
<ul style="list-style-type: none"> • Grad 3-ALAT (>5-20 x den øvre normalgrænse) ELLER • Grad 3-bilirubin (>3-10 x den øvre normalgrænse) 	<ul style="list-style-type: none"> • Stop Nerlynx-behandlingen indtil bedring til grad 0-1 • Undersøg eventuelle andre årsager • Genoptag Nerlynx i det næste, lavere dosisniveau, hvis bedringen til grad 0-1 sker i løbet af 3 uger. Hvis et nyt tilfælde af grad 3-ALAT eller -bilirubin ses på trods af en dosisreduktion, bør Nerlynx seponeres permanent. • Hvis grad 3-hepatotoksicitet varer ved i mere end 3 uger, bør Nerlynx seponeres permanent.
<ul style="list-style-type: none"> • Grad 4-ALAT (>20 x den øvre normalgrænse) ELLER • Grad 4-bilirubin (>10 x den øvre normalgrænse) 	<ul style="list-style-type: none"> • Seponér Nerlynx permanent • Undersøg eventuelle andre årsager

ALAT = alaninaminotransferase

* I henhold til CTCAE v4.0

Glemt dosis

Glemte doser bør ikke erstattes, idet behandlingen bør fortsætte med den næste planlagte daglige dosis (se pkt.4.9).

Grapefrugt og granatæble

Samtidig administration af neratinib og grapefrugt eller granatæble/grapefrugt- eller granatæblejuice frarådes (se pkt. 4.4 og pkt. 4.5).

Brug af CYP3A4/P-gp-hæmmere

Hvis hæmmeren ikke kan undværes, reduceres Nerlynx-dosen:

- til 40 mg (én 40 mg tablet), der tages én gang dagligt sammen med en stærk CYP3A4/P-gp-hæmmer.
- til 40 mg (én tablet), der tages én gang dagligt sammen med en moderat CYP3A4/P-gp-hæmmer. Hvis denne dosis er veltolereret, øges den til 80 mg i mindst 1 uge og herefter til 120 mg i mindst 1 uge og til 160 mg som maksimal daglig dosis. Patienten bør monitoreres nøje, især for gastrointestinale virkninger, herunder diarré og levertoksicitet.

Efter seponering af en stærk eller moderat CYP3A4/P-gp-hæmmer skal den tidligere Nerlynx-dosis på 240 mg genoptages (se pkt.4.4, pkt. 4.5 og pkt. 5.2).

H₂-receptorantagonister og antacider

Hvis der anvendes H₂-receptorantagonister, bør Nerlynx tages mindst 2 timer før eller 10 timer efter indtagelse af H₂-receptorantagonisten. Der bør være et mellemrum på mindst 3 timer mellem administration af Nerlynx og antacider (se pkt. 4.4, pkt. 4.5 og pkt. 5.2).

Særlige populationer

Patienter med nedsat nyrefunktion

Dosisjustering er ikke nødvendig hos patienter med let til moderat nedsat nyrefunktion. Nerlynx er ikke undersøgt hos patienter med svært nedsat nyrefunktion, herunder patienter i dialyse. Behandling af patienter med svært nedsat nyrefunktion eller af patienter i dialyse anbefales ikke (se pkt.5.2).

Patienter med nedsat leverfunktion

Dosisjustering hos patienter med let til moderat nedsat leverfunktion (Child-Pugh A eller B) er ikke nødvendig (se pkt.5.2).

Ældre

Der kræves ingen dosisjustering. Der foreligger ingen data for patienter på 85 år eller derover.

Pædiatrisk population

Der er ikke relevant at anvende Nerlynx hos den pædiatriske population til indikationen brystkræft.

Administration

Nerlynx er til oral anvendelse. Tabletterne bør synkes hele, helst med vand, og de må ikke knuses eller opløses. De bør tages sammen med mad, helst om morgenen (se pkt.5.2).

4.3 Kontraindikationer

Overfølsomhed over for det aktive stof eller over for et eller flere af hjælpestofferne anført i pkt.6.1.

Samtidig administration af følgende lægemidler, der er stærke inducere af CYP3A4/P-gp-isoformen af cytokromP450, såsom (se pkt. 4.5 og pkt. 5.2):

- carbamazepin, phenytoin (antiepileptika)
- prikbladet perikum (*Hypericum perforatum*, et naturlægemiddel)
- rifampicin (antimykobakterielt middel).

Svært nedsat leverfunktion (Child-Pugh C) (se pkt. 5.2).

4.4 Særlige advarsler og forsigtighedsregler vedrørende brugen

Diarré

Der er rapporteret om diarré ved behandling med Nerlynx (se pkt.4.2 og 4.8). Diarréen kan være svær og forbundet med dehydrering.

Diarré forekommer generelt i løbet af den første eller anden uges behandling med Nerlynx og kan recidivere.

Patienterne skal have at vide, at de skal påbegynde forebyggende behandling med et middel mod diarré sammen med den første Nerlynx-dosis og fastholde regelmæssig dosering af midlet mod diarré i de første 1-2 måneder af Nerlynx-behandlingen med titrering til 1-2 afføringer pr. dag.

Ældre

Ældre patienter (65 år og derover) har en højere risiko for nyresvigt og dehydrering, hvilket kan være en komplikation til diarré, og disse patienter bør overvåges nøje.

Patienter med betydelig kronisk sygdom i mave-tarm-kanalen

Patienter med betydelig kronisk sygdom i mave-tarm-kanalen og diarré som et alvorligt symptom indgik ikke i det pivotale studie, og de bør overvåges nøje.

Nedsat nyrefunktion

Patienter med nedsat nyrefunktion har en højere risiko for komplikationer som følge af dehydrering, hvis de får diarré, og disse patienter bør overvåges nøje (se pkt.4.2 og pkt. 5.2).

Leverfunktion

Der er rapporteret om levertoksicitet hos patienter, der behandles med Nerlynx. Leverfunktionstest, herunder alaninaminotransferase (ALAT), aspartataminotransferase (ASAT) og total bilirubin, bør monitoreres efter 1 uge og derefter en gang månedligt i de første 3 måneder og derefter hver 6. uge, så længe behandlingen fortsætter, eller det er klinisk indiceret (se pkt.4.2).

Patienter, der oplever diarré af grad 3 eller derover, og som kræver intravenøs væskebehandling, eller som har tegn eller symptomer på levertoksicitet som f.eks. forværring af udmattelse, kvalme, opkastning, gulsot, smerter eller ømhed i den øvre højre kvadrant, feber, udslæt eller eosinofili, bør undersøges for ændringer i leverfunktionstest. Fraktioneret bilirubin og protrombintid bør også tjekkes i forbindelse med undersøgelsen for levertoksicitet.

Venstre ventrikel dysfunktion

Venstre ventrikel dysfunktion er blevet forbundet med HER2-hæmning. Nerlynx er ikke undersøgt hos patienter med en venstre ventrikel uddrivningsfraktion (LVEF), der ligger under nedre normalgrænse, eller hos patienter med tidligere betydelig hjertesygdom. Hos patienter med kendte risikofaktorer relateret til hjertet bør der foretages overvågning af hjertefunktionen, herunder vurdering af LVEF som klinisk indiceret.

Protonpumpehæmmere, H2-receptorantagonister og antacider

Behandlinger, der øger gastrointestinal pH, kan reducere absorptionen af neratinib med deraf følgende øget systemisk eksponering. Samtidig administration af protonpumpehæmmere frarådes (se pkt. 4.5 og pkt. 5.2).

I tilfælde af H₂-receptorantagonister eller antacider bør administrationen tilpasses (se pkt. 4.2, pkt. 4.5 og pkt. 5.2).

Graviditet

Neratinib kan forårsage fosterskader, hvis det gives til gravide kvinder (se pkt.4.6).

Hud og subkutane væv

Der ses forstyrrelser i huden og det subkutane væv ved brug af Nerlynx. Patienter med symptomatisk sygdom i huden og det subkutane væv bør overvåges nøje (se pkt.4.8).

Samtidig behandling med CYP3A4- og P-gp-hæmmere

Samtidig behandling med stærke eller moderate CYP3A4- og P-gp-hæmmere frarådes på grund af risikoen for øget eksponering for neratinib. Hvis hæmmeren ikke kan undgås, bør Nerlynx-dosen justeres (se pkt. 4.2, pkt. 4.5 og pkt. 5.2).

Grapefrugt- eller granatæblejuice bør undgås under behandling med Nerlynx (se pkt. 4.2 og pkt. 4.5).

Samtidig behandling med moderate CYP3A4- og P-gp-inducere

Samtidig behandling med moderate CYP3A4- og P-gp-inducere frarådes, da det kan medføre tab af neratinibs virkning (se pkt. 4.5 og pkt. 5.2)

Samtidig behandling med P-gp-substrater

Patienter, der er i samtidig behandling med lægemidler med et snævert terapeutisk indeks og en absorption, der involverer P-gp-transportørerne i mave-tarm-kanalen, bør monitoreres nøje (se pkt. 4.5 og pkt. 5.2)

4.5 Interaktion med andre lægemidler og andre former for interaktion

Indvirkningen af andre stoffer på neratinib

Neratinib metaboliseres primært via CYP3A4 og er et P-gp-substrat.

CYP3A4/P-gp-inducere

Et klinisk studie har vist, at samtidig brug af stærke CYP3A4/P-gp-inducere reducerer eksponeringen for neratinib signifikant. Derfor er samtidig brug af neratinib og stærke CYP3A4/P-gp-inducere kontraindiceret (eksempler på stærke inducere: phenytoin, carbamazepin, rifampicin eller urtepræparater, der indeholder perikon/*Hypericum perforatum*). Samtidig brug af neratinib og moderate CYP3A4/P-gp-inducere frarådes, da det også kan medføre tab af virkning (eksempler på moderate inducere: bosentan, efavirenz, etravirin, phenobarbital, primidon, dexamethason) (se pkt. 4.3 og pkt. 5.2).

CYP3A4/P-gp-hæmmere

Et klinisk studie og modelbaserede estimater har vist, at samtidig brug af stærke eller moderate CYP3A4/P-gp-hæmmere øger den systemiske eksponering for neratinib signifikant. Derfor frarådes samtidig administration af neratinib og stærke eller moderate CYP3A4/P-gp-hæmmere (eksempler på stærke hæmmere: atazanavir, indinavir, nefazodon, nelfinavir, ritonavir, saquinavir, lopinavir, ketoconazol, itraconazol, clarithromycin, troleandomycin, voriconazol og cobicistat; moderate hæmmere: ciprofloxacin, ciclosporin, diltiazem, fluconazol, erythromycin, fluvoxamin, og verapamil). Hvis hæmmeren ikke kan undgås, bør Nerlynx-dosen justeres (se pkt. 4.2, pkt. 4.4 og pkt. 5.2).

Grapefrugt og granatæble og grapefrugt-/granatæblejuice kan også øge plasmakoncentrationen af neratinib og bør derfor undgås (se pkt. 4.2 og pkt. 4.4).

Protonpumpehæmmere, H2-receptorantagonister og antacider

Opløseligheden af neratinib *in vitro* er pH-afhængig. Samtidig behandling med stoffer, der øger den gastriske pH, kan nedsætte absorptionen af neratinib og dermed reducere den systemiske eksponering. Samtidig administration af protonpumpehæmmere anbefales ikke (f.eks. omeprazol eller lansoprazol) (se pkt. 4.4 og pkt. 5.2).

Nerlynx bør tages mindst 2 timer før eller 10 timer efter indtagelse af H₂-receptorantagonisten (se pkt. 4.2, pkt. 4.4 og pkt. 5.2).

Administration af Nerlynx og antacider bør ske med mindst 3 timers mellemrum (se pkt. 4.2, pkt. 4.4 og pkt. 5.2).

Loperamid (middel mod diarré)

I et klinisk studie blev det påvist, at der ikke var nogen klinisk signifikante forskelle i forsøgsdeltagernes eksponering for neratinib med eller uden samtidig administration af loperamid (se pkt. 5.2).

Indvirkningen af neratinib på andre stoffer

Hormonelle præventionsmidler

Det vides på nuværende tidspunkt ikke, om Nerlynx reducerer virkningen af systemisk virkende hormonelle præventionsmidler. Kvinder, der bruger systemisk virkende hormonelle præventionsmidler, bør derfor også bruge en barrieremetode (se pkt.4.6).

P-glykoprotein-effluks-transportører

Det er i *in vitro*-studier påvist, at neratinib er en hæmmer af P-glykoprotein (P-gp)-efflukstransportører. Dette er blevet bekræftet i et klinisk studie, hvor digoxin blev anvendt som testsubstrat og medførte en stigning på henholdsvis 54 % og 32 % i C_{max} og AUC. Dette kan være klinisk relevant for patienter, der samtidigt behandles med terapeutiske stoffer med et snævert terapeutisk vindue, hvis absorption involverer P-gp-transportører i mave-tarm-kanalen (f.eks. digoxin, colchicin, dabigatran, phenytoin, statiner, ciclosporin, everolimus, sirolimus, tacrolimus). De bør overvåges nøje (se pkt. 4.4 og pkt. 5.2).

Hæmmere af brystkræftresistent protein-effluks-transportører

Neratinib kan hæmme brystkræftresistent protein (BCRP) på intestinalt niveau i henhold til *in vitro*-studier. Der er ikke foretaget kliniske studier med BCRP-substrater. Eftersom samtidig administration af neratinib og BCRP-substrater kan medføre øget eksponering for disse, bør patienter, der behandles med BCRP-substrater (f.eks. rosuvastatin, sulfasalazin og irinotecan), overvåges nøje (se pkt. 5.2).

4.6 Fertilitet, graviditet og amning

Fertile kvinder/prævention til mænd og kvinder

Baseret på fund i dyreforsøg kan neratinib forårsage fosterskader, hvis det gives til gravide kvinder. Kvinder bør undgå at blive gravide, mens de tager Nerlynx og i op til 1 måned efter behandlingens afslutning. Derfor skal fertile kvinder bruge en sikker præventionsmetode, mens de tager Nerlynx og i 1 måned efter behandlingens afslutning.

Det vides ikke på nuværende tidspunkt, om neratinib kan mindske virkningen af systemisk virkende hormonelle præventionsmidler, og derfor skal kvinder, der benytter systemisk virkende hormonel prævention, også bruge en barrieremetode.

Mænd bør bruge en barrieremetode under behandlingen og i 3 måneder efter behandlingens afslutning.

Graviditet

Der er ingen data fra anvendelse af Nerlynx hos gravide kvinder. Dyreforsøg har vist embryoføtal dødelighed og føtale morfologiske anomalier (se pkt.5.3). Den potentielle risiko for mennesker er ikke kendt. Nerlynx bør ikke anvendes under graviditet, medmindre kvindens kliniske tilstand kræver anvendelse af neratinib.

Hvis neratinib anvendes under graviditet, eller hvis patienten bliver gravid under behandlingen med Nerlynx, bør patienten advares om den mulige risiko for fosteret.

Amning

Det vides ikke, om neratinib udskilles i human mælk. En risiko for ammede nyfødte/spædbørn kan ikke udelukkes. Det skal besluttes, om amning skal ophøre eller behandling med Nerlynx seponeres, idet der tages højde for fordelene ved amning for barnet i forhold til de terapeutiske fordele for moderen.

Fertilitet

Der er ikke gennemført fertilitetsstudier hos kvinder eller mænd. Der blev ikke observeret signifikante ændringer i fertilitetsparametre hos han- og hunrotter ved doser på op til 12 mg/kg/dag (se pkt.5.3).

4.7 Virkning på evnen til at føre motorkøretøj og betjene maskiner

Nerlynx påvirker i mindre eller moderat grad evnen til at føre motorkøretøj og betjene maskiner. Udmattelse, svimmelhed, dehydrering og synkope er rapporteret som bivirkninger ved neratinib. Patientens kliniske tilstand bør tages i betragtning ved vurdering af patientens evne til at udføre opgaver, der kræver dømmekraft eller motoriske eller kognitive evner.

4.8 Bivirkninger

Resumé af sikkerhedsprofilen

De hyppigste bivirkninger, uanset grad, var diarré (93,6 %), kvalme (42,5 %), udmattelse (27,3 %), opkastning (26,8 %), mavesmerter (22,7 %), udslæt (15,4 %), nedsat appetit (13,7 %), smerter i den øvre del af maven (13,2 %), stomatitis (11,2 %) og muskelspasmer (10,0 %).

De hyppigste grad 3-4-bivirkninger var diarré (grad 3: 36,9 %; grad 4: 0,2 %) og opkastning (grad 3: 3,4 %; grad 4: 0,1%).

Alvorlige bivirkninger omfattede diarré (1,9 %), opkastning (1,3 %), dehydrering (1,1 %), kvalme (0,5 %), forhøjet alaninaminotransferase (0,4 %), forhøjet aspartataminotransferase (0,4 %), mavesmerter (0,3 %), udmattelse (0,3 %) og nedsat appetit (0,2 %).

Oversigt over bivirkninger

Oversigten nedenfor opstiller de bivirkninger, der er observeret ved neratinib under gennemgangen af de puljede data for 1.710 patienter.

MedDRA-konventionen for hyppighed og systemorganklasser er anvendt til klassificering af hyppighed:

Meget almindelig ($\geq 1/10$)

Almindelig ($\geq 1/100$ til $< 1/10$)

Ikke almindelig ($\geq 1/1.000$ til $< 1/100$)

Sjælden ($\geq 1/10.000$ til $< 1/1.000$)

Meget sjælden ($< 1/10.000$)

Ikke kendt (kan ikke estimeres ud fra forhåndenværende data)

Inden for hver hyppighedsgruppe er bivirkningerne opstillet efter aftagende alvorlighed.

Tabel 5: Bivirkninger ved Nerlynx som monoterapi i brystkræftstudier

Systemorganklasse	Hyppighed	Bivirkning
Infektioner og parasitære sygdomme	Almindelig	Urinvejsinfektion
Metabolisme og ernæring	Meget almindelig	Nedsat appetit
	Almindelig	Dehydrering
Luftveje, thorax og mediastinum	Almindelig	Næseblod
Mave-tarm-kanalen	Meget almindelig	Diarré, opkastning, kvalme, mavesmerter, smerter i den øvre del af maven og stomatitis ¹

Systemorganklasse	Hyppighed	Bivirkning
	Almindelig	Abdominal distension, mundtørhed og dyspepsi
Lever og galdeveje	Almindelig	Forhøjet alaninaminotransferase og forhøjet aspartataminotransferase
	Ikke almindelig	Forhøjet blodbilirubin
Hud og subkutane væv	Meget almindelig	Udslæt ²
	Almindelig	Neglelidelser ³ , revner i huden og tør hud
Knogler, led, muskler og bindevæv	Meget almindelig	Muskelspasmer
Nyrer og urinveje	Almindelig	Forhøjet kreatinin i blodet
	Ikke almindelig	Nyresvigt
Almene symptomer og reaktioner på administrationsstedet	Meget almindelig	Udmattelse
Undersøgelser	Almindelig	Vægttab

¹ Omfatter stomatitis, aftøs stomatitis, mundsår, blisterdannelse i mundslimhinden og slimhindebetændelse.

² Omfatter udslæt, erytematøst udslæt, follikulært udslæt, generaliseret udslæt, kløende udslæt og pustuløst udslæt.

³ Omfatter neglelidelser som paronychion, onykoklase og misfarvning af neglene.

Beskrivelse af udvalgte bivirkninger

Diarré

Af de 1.660 patienter, der blev behandlet med Nerlynx-monoterapi uden forebyggende loperamid, oplevede 94,6 % mindst 1 tilfælde af diarré. Grad 3-diarré blev rapporteret hos 37,5% af Nerlynx-patienterne. 0,2% af patienterne havde diarré af grad 4. Hos 1,9 % af de Nerlynx-behandlede patienter medførte diarré indlæggelse.

Diarré-tilfældene sås generelt i løbet af den første måned, idet 83,6 % af patienterne rapporterede om diarré i løbet af den første uge, 46,9 % i den anden uge, 40,2 % i den tredje uge og 43,2% i den fjerde uge (den mediane tid til første forekomst var 2 dage).

Den mediane varighed af et tilfælde af diarré, uanset grad, var 2 dage. Den mediane kumulative varighed af diarré, uanset grad, var 59 dage, og den mediane kumulative varighed af grad 3-diarré var 5 dage.

Diarré var også den hyppigste bivirkning, der medførte seponering, idet 14,4 % af de patienter, der blev behandlet med Nerlynx uden forebyggende loperamid, seponerede behandlingen på grund af diarré. Dosis blev reduceret hos 24,7 % af de Nerlynx-behandlede patienter.

Udslæt

I den gruppe, der kun fik Nerlynx, fik 16,7 % af patienterne udslæt. Incidensen af grad 1- og grad 2-tilfælde var hhv. 13,3 % og 2,9 %; 0,4 % af de Nerlynx-behandlede patienter fik grad 3-udslæt.

Neglelidelser

I den gruppe, der kun fik Nerlynx, fik 7,8 % af patienterne neglelidelser. Incidensen af grad 1- og grad 2-tilfælde var hhv. 6,2 % og 1,4 %. 0,2 % af de Nerlynx-behandlede patienter oplevede neglelidelser af grad 3.

Både udslæt og neglelidelser medførte seponering af behandlingen hos 0,6 % af de Nerlynx-behandlede patienter.

Levertoksicitet

I det pivotale fase3-studie (ExteNET (3004)) blev leverrelaterede bivirkninger rapporteret oftere i Nerlynx-gruppen end i placebo-gruppen (12,4 % vs. 6,6 %), primært som følge af forhøjet alaninaminotransferase (ALAT) (8,5% vs. 3,2 %), forhøjet aspartataminotransferase (ASAT) (7,4 % vs. 3,3 %) og forhøjet basisk fosfatase i blodet (2,1 % vs. 1,1 %). Grad 3-bivirkninger blev rapporteret hos 1,6 % vs. 0,5 %, og grad 4-bivirkninger blev rapporteret hos 0,2 % vs. 0,1 % af de hhv. Nerlynx-

og placebo-behandlede patienter. Grad 3-ALATforhøjelse blev rapporteret hos 1,1 % vs. 0,2 %, og grad 4-ALATforhøjelse blev rapporteret hos 0,2 % vs. 0,0 % af de hhv. Nerlynx- og placebo-behandlede patienter. Grad 3-ASATforhøjelse blev rapporteret hos 0,5 % vs. 0,3 %, og grad 4-ASATforhøjelse blev rapporteret hos 0,2 % vs. 0,0 % af de hhv. Nerlynx- og placebo-behandlede patienter. Der sås ingen grad 3- eller grad 4-tilfælde af forhøjet bilirubin i blodet.

Andre særlige populationer

Ældre

I det pivotale fase3-studie (ExteNET (3004)) var gennemsnitsalderen 52 år i Nerlynx-gruppen; 1.236 patienter var under 65 år, mens 172 patienter var 65 år eller derover (blandt disse var 25 patienter 75 år eller ældre).

Der var en højere forekomst af behandlingsophør på grund af bivirkninger i gruppen af patienter på 65 år eller derover end i gruppen af patienter under 65 år; i Nerlynx-gruppen var andelen hhv. 44,8 % og 25,2 %.

Incidensen af alvorlige bivirkninger i Nerlynx-gruppen og placebo-gruppen var hhv. 7,0 % og 5,7 % (for patienter under 65 år) og 9,9 % og 8,1 % (for patienter på 65 år eller derover). De hyppigst indberettede alvorlige bivirkninger i gruppen af patienter på 65 år eller derover var opkastning (2,3 %), diarré (1,7 %), dehydrering (1,2 %) og nyresvigt (1,2 %).

Behandlingsrelaterede bivirkninger, der medførte indlæggelse, sås hos 6,3 % og 4,9 % af de hhv. Nerlynx- og placebo-behandlede patienter i gruppen under 65 år og hos hhv. 8,7 % og 8,1 % i gruppen af patienter på 65 år eller derover.

Etnisk oprindelse

I det pivotale fase3-studie (ExteNET (3004)) var hyppigheden af behandlingsrelaterede bivirkninger (TEAE'er) i systemorganklassen "Hud og subkutane væv" højere blandt de asiatiske patienter, der fik Nerlynx, end blandt de kaukasiske patienter (56,4 % vs. 34,5 %), men på omtrent samme niveau hos placebo-behandlede patienter (24,9 % vs. 22,8 %). Puljede sikkerhedsdata for 1.710 patienter, der blev behandlet med Nerlynx alene, viste en højere forekomst af dermatologisk toksicitet hos asiatiske patienter (57,1 %) end hos kaukasiske patienter (34,6 %).

I analysen af de puljede sikkerhedsdata var størstedelen af de behandlingsrelaterede bivirkninger i systemorganklassen "Hud og subkutane væv" blandt asiater af grad 1 (43,3 %) og grad 2 (12,3 %); blandt kaukasere var forekomsten af grad 1- og grad 2-tilfælde hhv. 25,6 % og 7,8 %. Hyppigheden af grad 3-tilfælde var omtrent den samme blandt asiatiske og kaukasiske patienter (1,6 % og 1,0 %). Der var ingen forskel i hyppighed af alvorlige bivirkninger i systemorganklassen "Hud og subkutane væv" mellem de asiatiske og kaukasiske undergrupper. De hyppigste behandlingsrelaterede bivirkninger i systemorganklassen "Hud og subkutane væv", som sås oftere blandt asiatiske patienter end blandt kaukasiske patienter, var udslæt (29,4 % vs. 13,5 %), hånd-fod-syndrom (9,9 % vs. 1,0 %) og aknelignende dermatitis (6,0 % vs. 1,0 %).

Indberetning af formodede bivirkninger

Når lægemidlet er godkendt, er indberetning af formodede bivirkninger vigtig. Det muliggør løbende overvågning af benefit/risk-forholdet for lægemidlet. Sundhedspersoner anmodes om at indberette alle formodede bivirkninger via **det nationale rapporteringssystem** anført i [Appendiks V](#).

4.9 Overdosering

Der findes ingen specifik antidot, og en eventuel fordel ved hæmodialyse til behandling af overdosering af Nerlynx kendes ikke. I tilfælde af overdosering bør behandlingen tilbageholdes, og der skal gives almindelig understøttende behandling.

I de kliniske studier var de bivirkninger, der blev forbundet med overdosering, i de fleste tilfælde diarré, med eller uden kvalme, opkastning og dehydrering.

I et dosiseskaleringsstudie med raske forsøgspersoner blev der givet enkeltdoser af oralt Nerlynx på op til 800 mg. Hyppigheden og sværhedsgraden af gastrointestinale lidelser (diarré, mavesmerter, kvalme og opkastning) syntes at være dosisrelateret. Der er i de kliniske studier ikke givet enkeltdoser af Nerlynx på over 800 mg.

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKABER

5.1 Farmakodynamiske egenskaber

Farmakoterapeutisk klassifikation: Antineoplastiske stoffer, andre antineoplastiske stoffer, protein-kinasehæmmere; ATC-kode: L01XE45

Virkningsmekanisme

Neratinib er en irreversibel pan-erythroblastisk, leukæmiviral onkogenhomolog (ERBB)-tyrosinkinasehæmmer, der blokerer mitogen vækstfaktorsignal-transduktion ved kovalent høj-affinitetsbinding til ATP-bindingsstedet på 3 epidermale vækstfaktorreceptorer (EGFR'er): EGFR (kodet af ERBB1), HER2 (kodet af ERBB2) og HER4 (kodet ERBB4) eller deres aktive heterodimere med HER3 (kodet af ERBB3). Dette medfører vedvarende hæmning af disse vækstfremmende signalveje ved brystkræft med HER2-amplifikation eller -overekspression eller HER2-mutation. Neratinib binder til HER2-receptoren, reducerer EGFR- og HER2-autophosphorylering samt MAPK- og AKT-signaler (downstream), og hæmmer i kraftig grad tumorcelleproliferation *in vitro*. Neratinib hæmmede EGFR- og/eller HER2-positivt carcinomcellelinjer med en cellulær $IC_{50} < 100$ nM.

Klinisk virkning og sikkerhed

I det randomiserede, dobbeltblindede, placebokontrollerede pivotale fase 3-multicenterstudie (ExteNET (3004)) blev 2.840 kvinder med HER2-positiv brystkræft i tidligt stadie (som bekræftet lokalt ved analyse), som havde afsluttet adjuverende behandling med trastuzumab, randomiseret i forholdet 1:1 til at få enten Nerlynx eller placebo dagligt i et år. Den mediane alder i intention-to-treat (ITT)-populationen var 52 år (59,9 % var 50 år eller derover, 12,3 % var 65 år eller derover); 81,0 % var kaukasiere, 2,6 % var sorte eller afro-amerikanere, 13,6 % var asiater, og 2,9 % havde anden etnisk baggrund. Ved *baseline* havde 57,7 % hormonreceptor-positiv sygdom (defineret som ER-positiv og/eller PgR-positiv), 27,2 % var knude-negative, 41,5 % havde 1-3 positive knuder, og 29,4 % havde fire eller flere positive knuder. Ca. 10 % af patienterne havde stadie 1-tumorer, ca. 40 % havde stadie 2-tumorer, og ca. 30 % havde stadie 3-tumorer. Den mediane tid fra sidste adjuverende trastuzumab-behandling til randomisering var 4,5 måneder.

Det primære endepunkt i studiet var invasiv sygdoms-fri overlevelse (iDFS). Sekundære endepunkter i studiet omfattede sygdomsfri overlevelse (DFS), herunder duktalt carcinom *in situ* (DFS-DCIS), tid til metastaserecidiv (TTDR), metastasefri overlevelse (DDFS), kumulativ forekomst af centralnervesystem-recidiv og samlet overlevelse (OS).

Den primære analyse af studiet 2 år efter randomisering viste, at Nerlynx reducerede risikoen for recidiverende invasiv sygdom eller død signifikant med 33 % (HR = 0,67 med 95 %-KI (0,49-0,91), tosidet $p = 0,011$) i ITT-populationen.

Tabel 6: Primære 2-årige effektresultater– ITT-population og hormonreceptor-positiv population, som havde afsluttet trastuzumab-behandling mindre end ét år tidligere

Variabel	Estimeret frekvens for hændelsesfri 2 års-periode ¹ (%)		Hazard ratio (95 %-KI) ²	P-værdi ³
	Nerlynx (N = 1.420)	Placebo (N = 1.420)		
ITT-population				
Invasiv sygdomsfri overlevelse	94,2	91,9	0,67 (0,49-0,91)	0,011
Sygdomsfri overlevelse, herunder duktalt carcinom <i>in situ</i>	94,2	91,3	0,62 (0,46-0,84)	0,002
Fjernmetastasefri overlevelse	95,3	94,0	0,75 (0,53-1,06)	0,110
Tid til fjernmetastaserecidiv	95,5	94,2	0,74 (0,52-1,06)	0,102
Centralnervesystem-recidiv	0,92	1,16	–	0,586
Hormonreceptor-positiv population, der havde afsluttet trastuzumab-behandling mindre end ét år tidligere				
	Nerlynx (N = 671)	Placebo (N = 668)	Hazard ratio (95 %-KI) ⁴	P-værdi ⁵
Invasiv sygdomsfri overlevelse	95,3	90,9	0,50 (0,31-0,78)	0,003
Sygdomsfri overlevelse, herunder duktalt carcinom <i>in situ</i>	95,3	90,1	0,45 (0,28-0,71)	< 0,001
Fjernmetastasefri overlevelse	96,1	93,0	0,53 (0,31-0,88)	0,015
Tid til fjernmetastaserecidiv	96,3	93,3	0,53 (0,30-0,89)	0,018
Centralnervesystem-recidiv	0,34	1,01	–	0,189

CNS = centralnervesystem.

¹ Hændelsesfri frekvenser for alle endepunkter, undtagen CNS-recidiv, for hvilket den kumulative incidens er rapporteret.

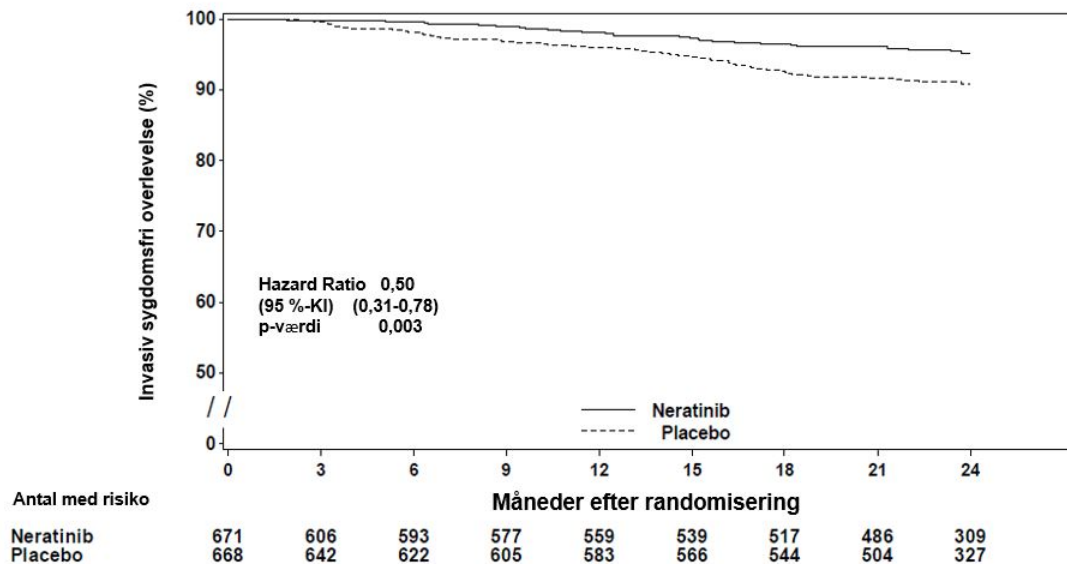
² Stratificeret Cox-proportional hazard-model

³ Stratificeret tosidet log rank-test for alle endepunkter, undtagen CNS-recidiv, for hvilket Grays metode blev anvendt.

⁴ Ikke-stratificeret Cox-proportional hazard-model

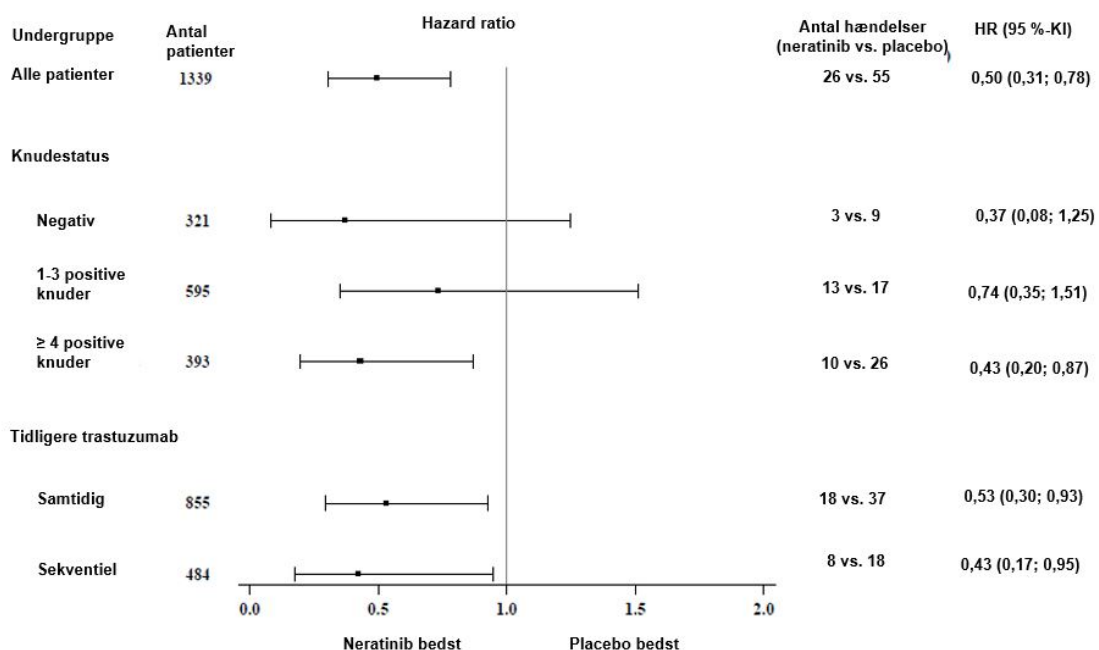
⁵ Ikke-stratificeret tosidet log rank-test for alle endepunkter, undtagen CNS-recidiv, for hvilket Grays metode blev anvendt.

Figur 1: Kaplan-Meier-diagram over invasiv sygdomsfri overlevelse – hormonreceptor-positiv population, som havde afsluttet trastuzumab-behandling mindre end ét år tidligere



For hormonreceptor-positiv patienter, som havde afsluttet trastuzumab-behandling mindre end ét år tidligere, er den relative behandlingsfordel med Nerlynx inden for præspecificerede patient-undergrupper vist i figur 2.

Figur 2: Hormonreceptor-positiv patienter, som havde afsluttet trastuzumab-behandling mindre end ét år tidligere, invasiv sygdomsfri overlevelse pr. patient-undergruppe



Bemærk: Patienter (n = 30), som havde ukendt knudestatus vises ikke, da HR ikke kunne estimeres.

Hos patienter, der var hormonreceptor-negative, uanset tid fra trastuzumab-behandling, var hazard ratio for iDFS efter 2 år 0,94 (95 %-KI: 0,61-1,46). I denne population er effekten ikke påvist.

Ca. 75 % af patienterne samtykkede til en forlænget opfølgning efter 24 måneder. Observationer med manglende data blev censureret ved den sidste vurderingsdato. Selvom behandlingsfordelen ved Nerlynx ift. placebo blev fastholdt over fem år, kan der ikke laves et pålideligt estimat af effektstørrelsen.

Den mediane opfølgningstid for OS i ITT-populationen var 8,06 år (8,03 år i neratinib-gruppen og 8,10 år i placebo-gruppen), og i alt 1542 (54,3 %) patienter blev fulgt med hensyn til overlevelse i 8 år eller mere, heraf 746 (52,5 %) i neratinib-gruppen og 796 (56,1 %) i placebo-gruppen. Antallet af dødsfald var 264 (9,3 %), heraf 127 (8,9 %) hos de patienter, der blev behandlet med neratinib, og 137 (9,6 %) hos de patienter, der blev behandlet med placebo.

Der var ingen statistisk signifikant forskel i den samlede overlevelse mellem Nerlynx- og placebo-gruppen [HR 0,96 (95 % CI: 0,75; 1,22)] i ITT-populationen efter en median opfølgning på 8,06 år.

I den hormonreceptor-positive population, som havde afsluttet trastuzumab-behandling mindre end ét år tidligere, var den mediane opfølgning 8,0 år i neratinib-gruppen og 8,1 år i placebo-gruppen, og i alt 1339 (47,1 %) patienter blev fulgt med hensyn til overlevelse i 8 år eller mere, heraf 671 (23,6 %) i neratinib-gruppen og 668 (23,5 %) i placebo-gruppen. I denne underpopulation var antallet af dødsfald 55 (8,2 %) hos de patienter, der blev behandlet med neratinib, og 68 (10,2 %) hos de patienter, der blev behandlet med placebo [HR 0,83 (95 % CI: 0,58; 1,18)].

Pædiatrisk population

Det Europæiske Lægemiddelagentur har dispenseret fra kravet om at fremlægge resultaterne af studier i alle undergrupper af den pædiatriske population ved behandling af brystkræft.

5.2 Farmakokinetiske egenskaber

Massebalancen efter administration af en enkelt oral dosis på 200 mg neratinib blev undersøgt hos seks raske forsøgspersoner.

Absorption

Efter oral administration af 240 mg neratinib var absorptionen langsom, og peak plasmakoncentrationer af neratinib sås ca. 7 timer efter indgivelse. En enkeltdosis på 240 mg neratinib taget sammen med mad øgede C_{max} og AUC med hhv. ca. 17 % og 13 % sammenholdt med administration i fastende tilstand. En enkeltdosis på 240 mg oralt neratinib taget sammen med et måltid med højt fedtindhold øgede både C_{max} og AUC med ca. 100 %. I et massebalancestudie viste den totale genfinding (udskillelse i urin og fæces) af intakt neratinib og metabolitter, at absorptionsfraktionen for neratinib er mindst 10 % og sandsynligvis over 20 %. Desuden tydede modelbaserede estimater på en samlet absorptionsfraktion fra tarmen (f_a) på 26 %. Neratinibs opløselighed *in vitro* er pH-afhængig. Behandlinger, der øger den gastrointestinale pH, kan nedsætte absorptionen af neratinib og dermed reducere den systemiske eksponering.

Fordeling

Neratinibs binding til humane plasmaproteiner, herunder kovalent binding til humant serumalbumin (HSA), var over 98 % og uafhængig af den testede neratinibkoncentration. Neratinib bandt fortrinsvis til HSA og humant alfa-1-syreglykoprotein (AAG). Bindningen af hovedmetabolitten M6 til humane plasmaproteiner var over 99 % og uafhængig af den testede M6-koncentration.

In vitro-studier har påvist, at neratinib er et substrat for P-glykoprotein (P-gp) (se pkt. 4.2, pkt. 4.3, pkt. 4.4 og pkt. 4.5) og BCRP. *In vitro*-studier har vist, at neratinib og dets hovedmetabolit M6 ikke er substrater for leveroptagelsestransportør OATP1B1*1a og OATP1B3 ved 10 μ M.

Biotransformation

Neratinib metaboliseres primært i levermikrosomerne af CYP3A4 og i mindre grad af flavinholdig monooxygenase (FMO).

Foreløbig metabolit-profilering i humant plasma indikerer, at neratinib efter oral administration undergår oxidativ metabolisme gennem CYP3A4. Cirkulerende metabolitter omfatter neratinib-pyridin-N-oxid (M3), N-desmethyl-neratinib (M6), neratinib-dimethylamin-N-oxid (M7) og spor af hydroxyl-neratinib-N-oxid og neratinib-bis-N-oxid (M11). Neratinib udgør den største komponent i plasma, og blandt de cirkulerende metabolitter (M2, M3, M6, M7 og M11) er ingen over 8 % af den totale eksponering for neratinib plus metabolitter efter oral administration af neratinib. Det er påvist, at neratinib-metabolitterne M3, M6, M7 og M11 i både *in vitro*-enzymanalyser (bindingsanalyser) og cellebaserede analyser har samme potens som neratinib mod celler, der udtrykker ERBB1, ERBB2 (HER2) og ERBB4.

Baseret på steady state-eksponeringer kan størstedelen af den farmakologiske aktivitet (73 %) tilskrives neratinib, mens hhv. 20 % og 6 % kan tilskrives eksponeringen for M6 og M3, hvorimod AUC af M7 og M11 bidrager i ubetydelig grad (< 1 %).

Elimination

Efter enkelt-doser af neratinib var den gennemsnitlige tilsyneladende plasma-halveringstid for neratinib 17 timer hos patienterne.

Udskillelse af neratinib sker primært via fæces

Efter administration af en enkelt radioaktivt mærket dosis på 240 mg neratinib som oral opløsning blev 95,5 % og 0,96 % af den administrerede dosis genfundet i hhv. fæces og urin.

Udskillelsen var hurtig og fuldstændig med størstedelen af dosen genfundet i fæces inden for 48 timer og 96,5 % af den totale radioaktivitet genfundet i ekskretorer inden for 8 dage.

Uomdannet neratinib var den mest dominerende form i ekskretorer og stod for 62,1 % af den totale genfundne dosis i ekskretorer. Den mest dominerende metabolit i fæces var M6 (19,7 % af den administrerede dosis), efterfulgt af M2, M3 og M7, som alle lå under 10 % af den administrerede dosis.

Interaktioner med andre lægemidler

CYP3A4/P-gp-induceres indvirkning på neratinib

Efter samtidig administration af 240 mg neratinib og gentagne doser af 600 mg rifampicin, som er en stærk CYP3A4/P-gp-inducer, var eksponeringen for neratinib signifikant reduceret, idet C_{max} og AUC faldt med henholdsvis 76 % og 87 % i forhold til administration af neratinib alene.

CYP3A4/P-gp-hæmmes indvirkning på neratinib

Samtidig administration af en enkelt oral dosis neratinib på 240 mg og ketoconazol (400 mg én gang dagligt i 5 dage), som er en stærk CYP3A4/P-gp-hæmmer, øgede den systemiske eksponering for neratinib, idet C_{max} og AUC steg henholdsvis 3,2 og 4,8 gange i forhold til administration af neratinib alene.

Modelbaserede estimater tydede på, at samtidig administration af en enkelt oral dosis neratinib på 240 mg og fluconazol (200 mg én gang dagligt i 8 dage), som er en moderat CYP3A4-hæmmer, øgede den systemiske eksponering for neratinib, idet C_{max} og AUC steg hhv. 1,3 og 1,7 gange i forhold til administration af neratinib alene.

Modelbaserede estimater tydede på, at samtidig administration af en enkelt oral dosis neratinib på 240 mg og verapamil (120 mg to gange dagligt i 8 dage), som er en moderat CYP3A4/stærk P-gp-hæmmer, øgede den systemiske eksponering for neratinib, idet C_{max} og AUC steg hhv. 3,0 og 4,0 gange i forhold til administration af neratinib alene (se pkt. 4.2, pkt. 4.4 og pkt. 4.5).

Indvirkningen af midler, der ændrer ventriklens pH, på neratinib

Samtidig administration af lansoprazol eller ranitidin (1 x 300 mg) og en enkelt dosis neratinib på 240 mg hos raske frivillige resulterede i et fald i eksponeringen for neratinib på henholdsvis cirka 70 % og 50 %. Omfanget af interaktionen med ranitidin, hvad angik neratinibs AUC, blev reduceret med cirka 25 %, når indgivelsen af ranitidin (2 x 150 mg) skete 2 timer efter administration af neratinib (se pkt. 4.2, pkt. 4.4 og pkt. 4.5).

Indvirkningen af anden behandling på neratinib

Der blev ikke set nogen åbenbare, klinisk relevante lægemiddelinteraktioner med neratinib ved samtidig administration af capecitabin, paclitaxel, trastuzumab, vinorelbin eller midler mod diarré (loperamid) (se pkt. 4.5).

Neratinibs indvirkning på CYP-substrater

Neratinib og metabolitten M6 var ikke potente, direkte hæmmere af CYP1A2, 2A6, 2B6, 2C8, 2C9, 2D6 eller 3A4. Tidsafhængig hæmning af CYP3A4 og CYP2B6 på grund af neratinib og M6 kunne ikke udelukkes.

Neratinib inducerede ikke CYP1A2, 2B6, 2C9 eller 3A4.

Neratinibs indvirkning på transportører

Der var ingen klinisk relevant hæmning af den humane BSEP-effluks-transportøraktivitet *in vitro* med en indberettet IC₅₀-værdi > 10 µM. Ved 10 µM hæmmede neratinib tilsyneladende BCRP-effluks-transportøren, hvilket kan være klinisk relevant på intestinalt niveau (se pkt. 4.5).

I *in vitro*-studier var neratinib en hæmmer af P-glykoprotein (P-gp)-effluks-transportøren, hvilket blev yderligere bekræftet i et klinisk studie. Gentagne orale doser af neratinib på 240 mg øgede eksponeringen for digoxin (stigning i C_{max} og AUC på hhv. 54 % og 32 %) uden indvirkning på niveauet af dets renale clearance (se pkt. 4.4 og pkt. 4.5).

Neratinib havde ingen hæmmende virkning på optagelsestransportør OATP1B1*1a, OATP1B3, OAT1, OAT3 og OCT2 med rapporterede IC₅₀-værdier > 10 µM. Neratinib havde ingen hæmmende virkning på OCT1-optagelsestransportøren med en IC₅₀ på 2,9 µM.

Særlige populationer

Nedsat nyrefunktion

Der er ikke udført farmakokinetiske studier hos patienter med nedsat nyrefunktion eller i dialyse. Farmakokinetisk populationsmodellering viste, at kreatininclearance ikke forklarede variabiliteten mellem patienter, og der anbefales derfor ingen dosisjustering hos patienter med let til moderat nedsat nyrefunktion (se pkt. 4.2 og pkt. 4.4).

Nedsat leverfunktion

Neratinib metaboliseres i udstrakt grad i leveren. Hos patienter med svært nedsat leverfunktion (Child-Pugh C) uden kræft faldt neratinib-clearance med 36 %, og eksponeringen for neratinib steg ca. 3 gange sammenholdt med hos raske forsøgspersoner (se pkt. 4.2 og pkt. 4.3).

5.3 Non-kliniske sikkerhedsdata

Nedenstående bivirkninger er set i dyrestudier efter eksponering for plasmakoncentrationer, der svarer til humanterapeutiske doser. Disse bivirkninger er ikke observeret i kliniske studier, men er muligvis klinisk relevante:

Karcinogenese, mutagenese

Neratinib var hverken klastogent eller mutagent i et standardbatteri af genotoksiske studier.

Neratinib-metabolitterne M3, M6, M7 og M11 er negative i standardbatteri af genotoksiske *in vitro*-studier.

Et karcinogenicitetsstudie over 6 måneder hos Tg.rasH2-transgene mus og data fra et studie over 2 år med rotter viste ingen tegn på karcinogent potentiale.

Reproduktionstoksicitet

Hos kaniner blev der ikke observeret nogen effekt på parring eller dyrenes evne til at blive drægtige, men der blev observeret embryoføtal dødelighed og føtale morfologiske anomalier (f.eks. kuppelformet hoved, udvidelse af hjernens ventrikler og misdannede anteriore fontaneller og forstørrede anteriore og/eller posteriore fontaneller) ved doser, der kan anses for klinisk relevante.

6. FARMACEUTISKE OPLYSNINGER

6.1 Hjælpemidler

Tabletkerne

Mannitol (E421)

Mikrokrystallinsk cellulose

Crospovidon

Povidon

Silica, kolloid vandfri

Magnesiumstearat

Tabletovertræk

Polyvinylalkohol

Titandioxid (E171)

Macrogol

Talcum

Rød jernoxid (E172)

6.2 Uforligeligheder

Ikke relevant.

6.3 Opbevaringstid

3 år.

6.4 Særlige opbevaringsforhold

Hold beholderen tæt tillukket for at beskytte mod fugt.

Der er ingen særlige krav vedrørende opbevaringstemperaturer for dette lægemiddel.

6.5 Emballagetype og pakningsstørrelser

Hvid, rund 60 ml-beholder af højdensitetspolyetylen (HDPE) med børnesikret lukning af polypropylen og indvendig varmeinduceret folieforsegling.

Hver tabletbeholder indeholder en HDPE-beholder med tørremiddel (1 g silica-gel) sammen med tabletterne.

Hver beholder indeholder 180tabletter.

6.6 Regler for bortskaffelse

Ikke anvendt lægemiddel samt affald heraf skal bortskaffes i henhold til lokale retningslinjer.

7. INDEHAVER AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

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

8. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)

EU/1/18/1311/001

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLADELSE/FØRNYELSE AF TILLADELSEN

Dato for første markedsføringstilladelse: 31. august 2018

10. DATO FOR ÆNDRING AF TEKSTEN

Yderligere oplysninger om dette lægemiddel findes på Det Europæiske Lægemiddelagenturs hjemmeside <http://www.ema.europa.eu>.

BILAG II

- A. FREMSTILLER ANSVARLIG FOR BATCHFRIGIVELSE**
- B. BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER VEDRØRENDE UDLEVERING OG ANVENDELSE**
- C. ANDRE FORHOLD OG BETINGELSER FOR MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**
- D. BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER MED HENSYN TIL SIKKER OG EFFEKTIV ANVENDELSE AF LÆGEMIDLET**

A. FREMSTILLER ANSVARLIG FOR BATCHFRIGIVELSE

Navn og adresse på den fremstiller, der er ansvarlig for batchfrigivelse

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

B. BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER VEDRØRENDE UDLEVERING OG ANVENDELSE

Lægemidlet må kun udleveres efter ordination på en recept udstedt af en begrænset lægegruppe (se bilag I: Produktresumé, pkt. 4.2).

C. ANDRE FORHOLD OG BETINGELSER FOR MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

• Periodiske, opdaterede sikkerhedsberetninger (PSUR'er)

Kravene for fremsendelse af PSUR'er for dette lægemiddel fremgår af listen over EU-referencedatoer (EURD list), som fastsat i artikel 107c, stk. 7, i direktiv 2001/83/EF, og alle efterfølgende opdateringer offentliggjort på Det Europæiske Lægemiddelagenturs hjemmeside <http://www.ema.europa.eu>.

Indehaveren af markedsføringstilladelsen skal fremsende den første PSUR for dette præparat inden for 6 måneder efter godkendelsen.

D. BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER MED HENSYN TIL SIKKER OG EFFEKTIV ANVENDELSE AF LÆGEMIDLET

• Risikostyringsplan (RMP)

Indehaveren af markedsføringstilladelsen skal udføre de påkrævede aktiviteter og foranstaltninger vedrørende lægemiddelovervågning, som er beskrevet i den godkendte RMP, der fremgår af modul 1.8.2 i markedsføringstilladelsen, og enhver efterfølgende godkendt opdatering af RMP.

En opdateret RMP skal fremsendes:

- på anmodning fra Det Europæiske Lægemiddelagentur
- når risikostyringssystemet ændres, særlig som følge af, at der er modtaget nye oplysninger, der kan medføre en væsentlig ændring i benefit/risk-forholdet, eller som følge af, at en vigtig milepæl (lægemiddelovervågning eller risikominimering) er nået.

• Yderligere risikominimeringsforanstaltninger

Inden Nerlynx lanceres i de enkelte medlemsstater, skal indehaveren af markedsføringstilladelsen indgå en aftale med den relevante nationale myndighed om indholdet og formatet af informationsmaterialet, herunder kommunikationsmedier, distributionsmåder og alle øvrige aspekter af programmet.

Indehaveren af markedsføringstilladelsen skal i alle de medlemsstater, hvor Nerlynx markedsføres, sikre, at alle sundhedspersoner, som forventes at ordinere/administrere Nerlynx, samt alle patienter/omsorgspersoner, som forventes at anvende Nerlynx, har adgang til/får udleveret følgende informationspakke:

- Informationsmateriale til læger
- Informationsmateriale til patienter

Informationsmaterialet til læger bør omfatte:

- Produktresuméet
- Vejledning til sundhedspersoner
- Informationsmateriale til patienter
 - **Vejledningen til sundhedspersoner** skal indeholde følgende hovedelementer:
- Produktnavn, aktivt stof og godkendt indikation for produktet
- Relevante oplysninger om sikkerhedsproblemet "gastrointestinal toksicitet (diarré)" (f.eks. alvorlighed, sværhedsgrad, hyppighed, tid til debut, varighed, bivirkningens reversibilitet hvis relevant)
- Oplysninger om den population, der har særligt høj risiko for at få diarré
- Hovedbudskab om at instruere patienterne i, hvordan de skal forebygge og minimere gastrointestinal toksicitet gennem relevant overvågning og behandling:
 - forebyggende behandling med et middel mod diarré
 - kostændringer
 - dosisjustering (med vejledning i dosisjustering)/behandlingsophør
- Betydningen af at overdrage informationsmaterialet til patienterne/omsorgspersonerne efter rådgivningen
- Understregning af betydningen af at indberette bivirkninger.
 - **Informationsmateriale til patienter:**

Informationsmaterialet til patienter bør omfatte:

- Indlægsseddel
- En behandlingsvejledning til patienter/omsorgspersoner
- "Min behandlingsjournal"

Vejledningen til patienter/omsorgspersoner skal indeholde følgende vigtige oplysninger (i lægmandssprog)

- Produktnavn, aktivt stof og godkendt indikation for produktet
- Relevante oplysninger om gastrointestinal toksicitet (diarré) (f.eks. detaljer om tegn og symptomer (alvorlighed, sværhedsgrad, hyppighed, tid til debut, varighed, risici og konsekvenser))
- Vigtige oplysninger om, hvordan man forebygger og minimerer gastrointestinal toksicitet gennem relevant overvågning (med henvisning til behandlingsjournalen) og behandling:
 - forebyggende behandling med et middel mod diarré
 - kostændringer
 - hvornår man skal kontakte en sundhedsperson og betydningen af dette for justering af den videre behandling
- Fremhævnin g af betydningen af at læse indlægssedlen
- Understregning af betydningen af at indberette bivirkninger.

BILAG III
ETIKETTERING OG INDLÆGSSEDDEL

A. ETIKETERING

MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN YDRE EMBALLAGE OG PÅ DEN INDRE EMBALLAGE

ÆSKE OG BEHOLDER

1. LÆGEMIDLETS NAVN

Nerlynx 40 mg filmovertrukne tabletter
neratinib

2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF/AKTIVE STOFFER

Hver filmovertrukket tablet indeholder neratinibmaleat svarende til 40 mg neratinib.

3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER

4. LÆGEMIDDELFORM OG INDHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

180 tabletter

5. ANVENDELSESMÅDE OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)

Læs indlægssedlen inden brug.
Oral anvendelse.

**6. SÆRLIG ADVARSEL OM, AT LÆGEMIDLET SKAL OPBEVARES
UTILGÆNGELIGT FOR BØRN**

Opbevares utilgængeligt for børn.

7. EVENTUELLE ANDRE SÆRLIGE ADVARSLER

Tørremidlet må ikke indtages.

8. UDLØBSDATO

EXP

9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER

Hold beholderen tæt tillukket for at beskytte mod fugt.

10. EVENTUELLE SÆRLIGE FORHOLDSREGLER VED BORTSKAFFELSE AF IKKE ANVENDT LÆGEMIDDEL SAMT AFFALD HERAF

Ikke anvendt lægemiddel samt affald heraf skal bortskaffes i henhold til lokale retningslinjer.

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

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

12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)

EU/1/18/1311/001

13. BATCHNUMMER

Lot

14. GENEREL KLASSIFIKATION FOR UDLEVERING

15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN

16. INFORMATION I BRAILLESKRIFT

Æske:

nerlynx 40 mg

17. ENTYDIG IDENTIFIKATOR — 2D-STREGKODE

Æske:

Der er anført en 2D-stregkode, som indeholder en entydig identifikator.

18. ENTYDIG IDENTIFIKATOR — MENNESKELIGT LÆSBARE DATA

Æske:

PC
SN
NN

B. INDLÆGSSEDDEL

Indlægsseddel: Information til patienten

Nerlynx 40 mg filmovertrukne tabletter neratinib

▼ Dette lægemiddel er underlagt supplerende overvågning. Dermed kan der hurtigt tilvejebringes nye oplysninger om sikkerheden. Du kan hjælpe ved at indberette alle de bivirkninger, du får. Se sidst i punkt 4, hvordan du indberetter bivirkninger.

Læs denne indlægsseddel grundigt, inden du begynder at tage dette lægemiddel, da den indeholder vigtige oplysninger.

- Gem indlægssedlen. Du kan få brug for at læse den igen.
- Spørg lægen eller apotekspersonalet, hvis der er mere, du vil vide.
- Lægen har ordineret dette lægemiddel til dig personligt. Lad derfor være med at give medicinen til andre. Det kan være skadeligt for andre, selvom de har de samme symptomer, som du har.
- Kontakt lægen eller apotekspersonalet, hvis du får bivirkninger, herunder bivirkninger, som ikke er nævnt i denne indlægsseddel. Se punkt 4.

Se den nyeste indlægsseddel på www.indlaegsseddel.dk

Oversigt over indlægssedlen

1. Virkning og anvendelse
2. Det skal du vide, før du begynder at tage Nerlynx
3. Sådan skal du tage Nerlynx
4. Bivirkninger
5. Opbevaring
6. Pakningsstørrelser og yderligere oplysninger

1. Virkning og anvendelse

Hvad er Nerlynx?

Nerlynx indeholder det aktive stof neratinib. Det tilhører en gruppe af lægemidler, der kaldes "tyrosinkinasehæmmere", der anvendes til at blokere kræftceller og behandle brystkræft.

Hvad anvendes Nerlynx til?

Nerlynx anvendes til patienter, der har brystkræft i tidligt stadie, og:

- som er såkaldt HR-positive (hormonreceptor-positive) og HER2-positive (human epidermal vækstfaktorreceptor 2-positive), og
- som tidligere er blevet behandlet med et andet lægemiddel, der hedder trastuzumab.

HER2-receptoren er et protein, der findes på overfladen af celler i kroppen. Det hjælper med at styre, hvordan en rask brystcelle vokser. Ved HER2-positiv brystkræft har kræftcellerne en stor mængde HER2-receptorer på deres overflade. Dette medfører, at kræftcellerne deler sig og vokser hurtigere. Hormonreceptorer er også proteiner, som bliver udtrykt i cellerne i bestemte væv. Østrogen og progesteron bindes til disse proteiner og regulerer celleaktiviteten. Ved HR-positiv brystkræft kan østrogen og/eller progesteron øge tumorens celledeling og vækst.

Før Nerlynx-behandlingen påbegyndes, skal det ved undersøgelser være vist, at din kræft er HR-positiv og HER2-positiv. Du skal også tidligere være behandlet med trastuzumab.

Hvordan virker Nerlynx?

Nerlynx virker ved at blokere HER2-receptorerne på kræftcellerne. Dette hjælper med at stoppe cellerne med at dele sig og vokse.

2. Det skal du vide, før du begynder at tage Nerlynx

Tag ikke Nerlynx

- hvis du er allergisk over for neratinib eller et af de øvrige indholdsstoffer i dette lægemiddel (angivet i punkt 6),
- hvis du har en alvorlig leversygdom,
- hvis du tager rifampicin (et lægemiddel mod tuberkulose),
- hvis du tager carbamazepin eller phenytoin (lægemidler mod krampeanfald),
- hvis du tager prikbladet perikon (naturlægemiddel mod nedtrykthed, modløshed og tristhed).

Advarsler og forsigtighedsregler

Kontakt lægen eller apotekspersonalet, før du tager Nerlynx.

Du skal tage et lægemiddel mod diarré, når du begynder at bruge Nerlynx

Nerlynx kan medføre diarré tidligt i behandlingen. Du bør tage et lægemiddel mod diarré, så diarréen ikke bliver alvorlig, og så du ikke bliver dehydreret under behandlingen med Nerlynx.

Test og kontroller af leverproblemer

Nerlynx kan forårsage ændringer i leverfunktionen, som kan ses i blodprøver. Lægen vil undersøge dit blod før og under behandlingen med Nerlynx. Hvis analyserne viser, at du har alvorlige leverproblemer, vil lægen stoppe behandlingen med Nerlynx.

Børn og unge

Må ikke anvendes til børn under 18 år. Sikkerheden og virkningen af Nerlynx i denne aldersgruppe er ikke undersøgt.

Brug af anden medicin sammen med Nerlynx

Fortæl det altid til lægen eller apotekspersonalet, hvis du tager anden medicin, for nylig har taget anden medicin eller planlægger at tage anden medicin. Nerlynx kan nemlig påvirke den måde, visse andre lægemidler virker på. Nogle lægemidler kan også påvirke den måde, Nerlynx virker på.

Det er især vigtigt, at du fortæller det til lægen eller apotekspersonalet, hvis du tager et af nedenstående lægemidler:

- rifampicin – et lægemiddel mod tuberkulose
- carbamazepin, phenobarbital eller phenytoin – lægemidler mod krampeanfald
- prikbladet perikon – et naturlægemiddel mod nedtrykthed, modløshed og tristhed
- ketoconazol, voriconazol, itraconazol eller fluconazol— lægemidler mod svampeinfektioner
- erythromycin eller clarithromycin – lægemidler mod bakterielle infektioner
- proteasehæmmere – lægemidler mod virus
- nefazodon – et lægemiddel til behandling af depression
- diltiazem eller verapamil – lægemidler mod forhøjet blodtryk og brystmerter
- dabigatran eller digoxin — lægemidler mod hjerteproblemer
- rosuvastatin – et lægemiddel til behandling af højt kolesterolindhold i blodet
- irinotecan – et lægemiddel, der anvendes ved tyktarms- og endetarmskræft
- sulfasalazin – et lægemiddel mod betændelse i tarmen
- lægemidler mod maveproblemer som f.eks.:
 - lansoprazol, omeprazol eller lignende lægemidler, der kaldes ”protonpumpehæmmere”, anbefales ikke.
 - ranitidin, cimetidin eller lignende lægemidler, der kaldes ”H2-receptor-antagonister”. Neratinib bør tages 10 timer efter indtagelse af H2-receptor-antagonisten og mindst 2 timer inden den næste dosis af H2-receptor-antagonisten.
 - syreneutraliserende lægemidler — indtagelse af disse lægemidler og Nerlynx bør foregå med mindst 3 timers mellemrum.

Hvis noget af ovenstående gælder for dig (eller hvis du er i tvivl), skal du tale med lægen eller apotekspersonalet, før du tager Nerlynx.

Brug af Nerlynx sammen med mad og drikke

Du skal undgå grapefrugt og granatæble, mens du tager Nerlynx; du må ikke spise grapefrugt og granatæble eller drikke grapefrugt-/granatæblejuice eller tage kosttilskud, der indeholder disse frugter. Det skyldes, at disse frugter kan interagere med Nerlynx og påvirke den måde, som lægemidlet virker på.

Graviditet

Hvis du er gravid, vil lægen vurdere den mulige fordel for dig og risikoen for fostret, før du får dette lægemiddel. Hvis du bliver gravid under behandlingen, vil lægen vurdere den mulige fordel for dig og risikoen for fostret ved at fortsætte behandlingen.

Prævention

Kvinder, der kan blive gravide, skal bruge en sikker præventionsmetode, herunder en barrieremetode:

- mens de tager Nerlynx og
- i en måned efter behandlingens afslutning.

Mænd skal bruge en sikker barrieremetode såsom kondom:

- mens de tager Nerlynx og
- i tre måneder efter behandlingens afslutning.

Amning

Tal med din læge, før du tager Nerlynx, hvis du ammer eller planlægger at amme, da små mængder af dette lægemiddel kan udskilles i modermælk. Din læge vil sammen med dig drøfte fordele og risici ved at tage Nerlynx under amning.

Trafik- og arbejdssikkerhed

Nerlynx påvirker i mindre eller moderat grad evnen til at føre motorkøretøj og betjene maskiner. Bivirkningerne ved Nerlynx (f.eks. dehydrering og svimmelhed som følge af diarré, udmattelse og besvimmelhedsanfald) kan indvirke på den måde, som opgaver, der kræver dømmekraft eller motoriske eller kognitive evner, udføres på.

3. Sådan skal du tage Nerlynx

Tag altid lægemidlet nøjagtigt efter lægens anvisning. Er du i tvivl, så spørg lægen eller apotekspersonalet.

Så meget Nerlynx skal du tage

Den anbefalede dosis Nerlynx er 6 tabletter én gang dagligt (i alt 240 mg).

- Tag tabletterne sammen med mad. Tabletterne må ikke knuses eller opløses. Tørremidlet må ikke indtages.
- Tag alle tabletterne med et glas vand på omtrent samme tidspunkt hver dag, helst om morgenen.

Behandlingsforløbet varer ét år.

Du skal tage et middel mod diarré, når du begynder at bruge Nerlynx

Nerlynx kan medføre diarré tidligt i behandlingen, medmindre du samtidigt tager et lægemiddel mod diarré for at forebygge eller mindske dette. Diarréen opstår typisk tidligt i behandlingen med Nerlynx og kan være så kraftig, at du dehydrerer.

- Du skal begynde at tage et lægemiddel mod diarré samtidig med den første Nerlynx-dosis.
- Lægen vil fortælle dig, hvordan du skal tage lægemidlet mod diarré.
- Du skal fortsætte med at tage et lægemiddel mod diarré de første 1-2 måneder af Nerlynx-behandlingen. Lægen vil fortælle dig, om du fortsat skal tage et lægemiddel mod diarré efter de første to måneder.
- Lægen vil også fortælle dig, om du skal ændre dosen af Nerlynx pga. diarré.

Hvis du har taget for meget Nerlynx, skal du straks kontakte en læge eller tage på skadestuen. Tag Nerlynx-pakningen med.

Nogle af de bivirkninger, der er forbundet med at tage for mange Nerlynx-tabletter, er diarré, kvalme, opkastning og dehydrering.

Hvis du har glemt at tage Nerlynx

- Hvis du har glemt at tage en dosis, skal du vente til næste dag, før du tager den næste dosis.
- Du må ikke tage en dobbeltdosis som erstatning for den glemte dosis.

Hvis du holder op med at tage Nerlynx

- Du må ikke holde op med at tage Nerlynx uden at tale med lægen.

Spørg lægen eller apotekspersonalet, hvis der er noget, du er i tvivl om.

4. Bivirkninger

Dette lægemiddel kan som alle andre lægemidler give bivirkninger, men ikke alle får bivirkninger. Dette lægemiddel kan give følgende bivirkninger:

Diarré

Nerlynx kan medføre diarré tidligt i behandlingen, medmindre du samtidigt tager et lægemiddel mod diarré for at forebygge eller mindske dette. Diarréen kan være kraftig, og du kan blive dehydreret. Se pkt.3 for yderligere oplysninger om den medicin mod diarré, som du skal tage samtidigt med Nerlynx.

Tal med din læge:

- hvis du har diarré, som ikke stopper; lægen kan fortælle dig, hvordan du skal kontrollere diarréen
- hvis du føler dig svimmel eller svag pga. diarré; alternativt skal du tage på skadestuen med det samme.

Leverproblemer

Nerlynx kan forårsage ændringer i leverfunktionen, som kan ses i blodprøver. Du kan muligvis få tegn eller symptomer på leverproblemer (f.eks. gulfarvning af huden og/eller øjnene, mørk urin eller lys afføring). Lægen vil undersøge dit blod før og under behandlingen med Nerlynx. Hvis analyserne viser, at du har alvorlige leverproblemer, vil lægen stoppe behandlingen med Nerlynx.

Andre bivirkninger

Fortæl det til lægen eller apotekspersonalet, hvis du oplever en eller flere af nedenstående bivirkninger:

Meget almindelige bivirkninger: kan forekomme hos flere end 1 ud af 10 patienter

- diarré
- mavesmerter, kvalme eller opkastning, nedsat appetit
- mundtørhed eller betændelse i munden, herunder blister eller sår i munden
- udslæt
- muskelspasmer eller -kramper
- usædvanlig træthed

Almindelige bivirkninger: kan forekomme hos op til 1 ud af 10 patienter

- brændende fornemmelse ved vandladning og hyppig og akut trang til at lade vandet (kan være symptomer på urinvejsinfektion)
- dehydrering
- næseblod
- ubehag i maven
- mundtørhed

- ændringer i leverværdierne
- negleproblemer, herunder flossede og misfarvede negle
- tør hud, herunder revnet hud
- ændringer i nyreværdierne
- vægttab

Ikke almindelige bivirkninger: kan forekomme hos op til 1 ud af 100 patienter

- Nyresvigt
- ændringer i leverværdierne (f.eks. forhøjet bilirubin i blodet)

Fortæl det til lægen eller apotekspersonalet, hvis du får en eller flere af disse bivirkninger.

Indberetning af bivirkninger

Hvis du oplever bivirkninger, bør du tale med din læge eller apotekspersonalet. Dette gælder også mulige bivirkninger, som ikke er medtaget i denne indlægsseddel. Du eller dine pårørende kan også indberette bivirkninger direkte til Lægemiddelstyrelsen via det nationale rapporteringssystem anført i [Appendiks V](#). Ved at indrapportere bivirkninger kan du hjælpe med at fremskaffe mere information om sikkerheden af dette lægemiddel.

5. Opbevaring

Opbevar lægemidlet utilgængeligt for børn.

Brug ikke lægemidlet efter den udløbsdato, der står på pakningen efter EXP. Udløbsdatoen er den sidste dag i den nævnte måned.

Hold beholderen tæt tillukket for at beskytte mod fugt.

Der er ingen særlige krav vedrørende opbevaringstemperaturer for dette lægemiddel.

Brug ikke Nerlynx, hvis du bemærker tegn på skader på pakningen, eller hvis der er tegn på, at den har været åbnet (f.eks. brudt indvendig forsegling).

Spørg apotekspersonalet, hvordan du skal bortskaffe medicinrester. Af hensyn til miljøet må du ikke smide medicinrester i afløbet, toiletet eller skraldespanden.

6. Pakningsstørrelser og yderligere oplysninger

Nerlynx indeholder:

- Aktivt stof: neratinib. Hver filmovertrukket tablet indeholder neratinibmaleat svarende til 40 mg neratinib.
- Øvrige indholdsstoffer:
 - Tabletterne: mannitol (E421), mikrokrystallinsk cellulose, crospovidon, povidon, kolloid vandfri silica, magnesiumstearat
 - Tabletovertræk: polyvinylalkohol, titandioxid (E171), macrogol, talcum, rød jernoxid (E172)

Udseende og pakningsstørrelser

De filmovertrukne tabletter er røde, ovale og præget med "W104" på den ene side og ingenting på den anden side.

Tabletterne er pakket i en hvid, rund beholder af højdensitetspolyetylen (HDPE) med børnesikret lukning af polypropylen og indvendig folieforsegling (anbrudsindikerende forsegling). Hver beholder indeholder 180 filmovertrukne tabletter.

Hver beholder indeholder en HDPE-beholder med tørremiddel (1g silica-gel) sammen med tabletterne. Tørremidlet må ikke indtages.

Indehaver af markedsføringstilladelsen

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

Fremstiller

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

Denne indlægsseddel blev senest ændret MM/ÅÅÅÅ

Andre informationskilder

Du kan finde yderligere oplysninger om dette lægemiddel på Det Europæiske Lægemiddelagenturs hjemmeside <http://www.ema.europa.eu>.
