

ANHANG I

ZUSAMMENFASSUNG DER MERKMALE DES ARZNEIMITTELS

▼ Dieses Arzneimittel unterliegt einer zusätzlichen Überwachung. Dies ermöglicht eine schnelle Identifizierung neuer Erkenntnisse über die Sicherheit. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung zu melden. Hinweise zur Meldung von Nebenwirkungen, siehe Abschnitt 4.8.

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Nerlynx 40 mg Filmtabletten

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Jede Filmtablette enthält Neratinibmaleat in einer Menge, die 40 mg Neratinib entspricht.

Die vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile finden Sie unter Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Filmtablette.

Ovale, rote Filmtablette mit der Aufprägung „W104“ an einer Seite. Die Tablette hat eine Größe von 10,5 mm x 4,3 mm und ist 3,1 mm dick.

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Nerlynx ist indiziert für die erweiterte adjuvante Behandlung von erwachsenen Patienten mit **Hormonrezeptor-positivem**, HER2-überexprimiertem/amplifiziertem Brustkrebs in einem frühen Stadium, die vor weniger als einem Jahr eine Trastuzumab-basierte adjuvante Therapie abgeschlossen haben.

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Die Behandlung mit Nerlynx muss von einem Arzt mit Erfahrung in der Verabreichung von Krebsmedikamenten initiiert und überwacht werden.

Dosierung

Die empfohlene Tagesdosis von Nerlynx beträgt 240 mg, entsprechend sechs 40-mg-Tabletten, welche ein Jahr lang einmal täglich oral einzunehmen sind. Nerlynx sollte zusammen mit Nahrung eingenommen werden, vorzugsweise morgens. Die Behandlung muss innerhalb 1 Jahres nach Abschluss der Trastuzumab-Therapie initiiert werden.

Dosisanpassungen bei Nebenwirkungen

Es wird empfohlen, die Dosis von Nerlynx im Hinblick auf die Sicherheit und Verträglichkeit des jeweiligen Patienten anzupassen. Das Management bestimmter Nebenwirkungen kann eine

Unterbrechung der Einnahme und/oder eine Verringerung der Dosis entsprechend Tabelle 1, Tabelle 2, Tabelle 3 und Tabelle 4 erforderlich machen.

Die Behandlung mit Nerlynx ist bei Patienten zu beenden, die

- sich im Hinblick auf die behandlungsbedingte Toxizität nicht auf Grad 0 bis 1 erholen,
- Toxizitäten aufweisen, die zu einer Verzögerung der Behandlung > 3 Wochen führen, oder
- 120 mg täglich nicht vertragen.

Weitere klinische Situationen können zu Dosisanpassungen führen, falls klinisch indiziert (z. B. intolerable Toxizitäten, persistierende Grad-2-Nebenwirkungen usw.)

Tabelle 1: Änderungen der Nerlynx-Dosis bei Nebenwirkungen

Dosierung	Nerlynx-Dosis
Empfohlene Anfangsdosis	240 mg täglich
Erste Dosisreduktion	200 mg täglich
Zweite Dosisreduktion	160 mg täglich
Dritte Dosisreduktion	120 mg täglich

Tabelle 2: Nerlynx-Dosisanpassungen und -Management – allgemeine Toxizitäten*

Schweregrad der Toxizität [†]	Maßnahme
Schweregrad 3	Nerlynx absetzen bis zur Erholung auf Grad 0-1 oder Baseline innerhalb von 3 Wochen nach Absetzung der Behandlung. Danach die Nerlynx-Behandlung mit der nächst niedrigeren Dosierung fortsetzen. Wenn innerhalb von 3 Wochen keine Erholung von der Toxizität mit Schweregrad 3 eintritt, Nerlynx permanent absetzen.
Schweregrad 4	Nerlynx permanent absetzen.

* Informationen zum Management von Durchfall und Lebertoxizität finden Sie in Tabelle 3 und Tabelle 4 unten.

† Gemäß CTCAE v4.0

Dosisanpassungen bei Durchfall

Die Behandlung von Durchfall erfordert die korrekte Anwendung eines Durchfallmedikaments, Ernährungsänderungen und eine angemessene Änderung der Nerlynx-Dosis. Leitlinien zur Anpassung der Nerlynx-Dosis bei Durchfall finden Sie in Tabelle 3.

Tabelle 3: Dosisanpassungen bei Durchfall

Schweregrad des Durchfalls*	Maßnahme
<ul style="list-style-type: none"> • Durchfall mit Schweregrad 1 [Steigerung um < 4 Stuhlgänge pro Tag gegenüber Baseline] • Durchfall mit Schweregrad 2 [Steigerung um 4-6 Stuhlgänge pro Tag gegenüber Baseline] über einen Zeitraum von < 5 Tagen • Durchfall mit Schweregrad 3 [Steigerung um ≥ 7 Stuhlgänge pro Tag gegenüber Baseline; Inkontinenz; Krankenhauseinweisung indiziert; eingeschränkte Möglichkeit der Eigenversorgungstätigkeiten des täglichen Lebens] über einen Zeitraum von ≤ 2 Tagen 	<ul style="list-style-type: none"> • Durchfallbehandlung anpassen • Ernährung ändern • Flüssigkeitsaufnahme von etwa 2 l sicherstellen, um Dehydratation zu vermeiden • Bei Verbesserung des Zustands auf Schweregrad 0-1 oder Baseline ggf. erneute Durchfallprophylaxe bei jeder nachfolgenden Nerlynx-Einnahme in Betracht ziehen (siehe Abschnitt 4.4).
<ul style="list-style-type: none"> • Jeder Schweregrad mit Komplikationen† • Durchfall mit Schweregrad 2, der 5 Tage oder länger anhält‡ • Durchfall mit Schweregrad 3, der zwischen 2 Tagen und 3 Wochen anhält‡ 	<ul style="list-style-type: none"> • Nerlynx-Behandlung unterbrechen • Ernährung ändern • Flüssigkeitsaufnahme von etwa 2 l sicherstellen, um Dehydratation zu vermeiden • Wenn in einer Woche oder weniger eine Erholung auf Durchfall mit Schweregrad 0-1 eintritt, Nerlynx-Behandlung mit derselben Dosis fortsetzen. • Wenn es länger als eine Woche dauert, bis eine Erholung auf Durchfall mit Schweregrad 0-1 eintritt, Nerlynx-Behandlung mit verminderter Dosis fortsetzen (siehe Tabelle 1). • Bei Verbesserung des Zustands auf Schweregrad 0-1 oder Baseline ggf. erneute Durchfallprophylaxe bei jeder nachfolgenden Nerlynx-Einnahme in Betracht ziehen (siehe Abschnitt 4.4). • Wenn Durchfall mit Schweregrad 3 länger als 3 Wochen anhält, Nerlynx permanent absetzen.
<ul style="list-style-type: none"> • Durchfall mit Schweregrad 4 [lebensbedrohliche Folgen; Notfalleingriff indiziert] 	<ul style="list-style-type: none"> • Nerlynx-Behandlung permanent absetzen
<ul style="list-style-type: none"> • Rückfall auf Durchfall mit Schweregrad 2 oder höher bei 120 mg pro Tag 	<ul style="list-style-type: none"> • Nerlynx-Behandlung permanent absetzen

* Gemäß CTCAE v4.0

† Komplikationen umfassen Dehydratation, Fieber, Hypotonie, Niereninsuffizienz oder Neutropenie mit Schweregrad 3 oder 4

‡ Trotz optimaler medizinischer Behandlung

Dosisanpassungen bei Lebertoxizität

Leitlinien zur Anpassung der Nerlynx-Dosis im Fall von Lebertoxizität finden Sie in Tabelle 4 (siehe Abschnitt 4.4).

Tabelle 4: Dosisanpassungen bei Lebertoxizität

Schweregrad der Lebertoxizität*	Maßnahme
<ul style="list-style-type: none">• ALT Schweregrad 3 (>5-20 x ULN) ODER• Bilirubin Schweregrad 3 (>3-10 x ULN)	<ul style="list-style-type: none">• Nerlynx absetzen bis zur Erholung auf Schweregrad 0-1• Alternative Ursachen beurteilen• Bei Erholung auf Schweregrad 0-1 innerhalb von 3 Wochen Nerlynx-Behandlung mit der nächst niedrigeren Dosis fortsetzen. Wenn trotz Dosisreduktion um eine Stufe erneut eine ALT- oder Bilirubin-Erhöhung mit Schweregrad 3 auftritt, Nerlynx permanent absetzen.• Wenn die Lebertoxizität mit Schweregrad 3 länger als 3 Wochen anhält, Nerlynx permanent absetzen
<ul style="list-style-type: none">• ALT Schweregrad 4 (>20 x ULN) ODER• Bilirubin Schweregrad 4 (>10 x ULN)	<ul style="list-style-type: none">• Nerlynx permanent absetzen• Alternative Ursachen beurteilen

ULN= Oberer Normgrenzwert; ALT= Alaninaminotransferase

* Gemäß CTCAE v4.0

Ausgelassene Dosis

Verpasste Dosen dürfen nicht nachgeholt werden und die Behandlung muss mit der nächsten planmäßigen Tagesdosis fortgesetzt werden (siehe Abschnitt 4.9).

Grapefruit und Granatapfel

Die gleichzeitige Verabreichung von Neratinib mit Grapefruit oder Granatapfel/ Grapefruit- oder Granatapfelsaft wird nicht empfohlen (siehe Abschnitt 4.4 und Abschnitt 4.5).

Verwendung von CYP3A4-/P-gp-Hemmern

Wenn die Hemmer nicht vermieden werden können, ist die Nerlynx-Dosis:

- im Falle der gleichzeitigen Einnahme mit einem starken CYP3A4-/P-gp-Hemmer auf 40 mg einmal täglich (eine einzelne 40-mg-Tablette) zu reduzieren.
- im Falle der gleichzeitigen Einnahme mit einem moderaten CYP3A4-/P-gp-Hemmer auf 40 mg einmal täglich (eine Tablette) zu reduzieren und bei guter Verträglichkeit auf 80 mg für mindestens 1 Woche, dann auf 120 mg für mindestens 1 Woche und anschließend auf 160 mg

als maximale Tagesdosis erhöhen. Der Patient sollte sorgfältig überwacht werden, insbesondere bezüglich der Wirkung auf den Gastrointestinaltrakt, einschließlich Durchfall und Lebertoxizität.

Nach Absetzen des starken oder moderaten CYP3A4-/P-gp-Hemmers ist mit der vorherigen Dosis von Nerlynx 240 mg fortzufahren (siehe Abschnitt 4.4, Abschnitt 4.5 und Abschnitt 5.2).

H₂-Rezeptor-Antagonisten und Antazida

Wenn H₂-Rezeptor-Antagonisten verwendet werden, sollte Nerlynx mindestens 2 Stunden vor oder 10 Stunden nach der Einnahme des H₂-Rezeptor-Antagonisten eingenommen werden. Zwischen der Einnahme einer Nerlynx-Dosis und der Einnahme von Antazida sollten mindestens 3 Stunden liegen (siehe Abschnitt 4.4, Abschnitt 4.5 und Abschnitt 5.2).

Besondere Patientengruppen

Patienten mit Nierenfunktionsstörung

Bei Patienten mit leichter bis mittelschwerer Nierenfunktionsstörung ist keine Dosisanpassung erforderlich. Nerlynx wurde nicht bei Patienten mit schwerer Nierenfunktionsstörung, einschließlich Dialysepatienten, getestet. Die Behandlung von Patienten mit schwerer Nierenfunktionsstörung oder Dialysepatienten wird nicht empfohlen (siehe Abschnitt 5.2).

Patienten mit Leberfunktionsstörung

Bei Patienten mit leichter bis mittelschwerer Leberfunktionsstörung (Child Pugh A oder B) ist keine Dosisanpassung erforderlich (siehe Abschnitt 5.2).

Ältere Patienten

Es ist keine Dosisanpassung erforderlich. Für Patienten im Alter von ≥ 85 Jahren liegen keine Daten vor.

Kinder und Jugendliche

Es besteht keine relevante Indikation für die Anwendung von Nerlynx bei Kindern und Jugendlichen zur Behandlung von Brustkrebs.

Art der Anwendung

Nerlynx ist zum Einnehmen vorgesehen. Die Tabletten sollten als Ganzes möglichst mit Wasser geschluckt und nicht zerdrückt oder aufgelöst und vorzugsweise morgens zusammen mit Nahrung eingenommen werden (siehe Abschnitt 5.2).

4.3 Gegenanzeigen

Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile.

Gleichzeitige Verabreichung der folgenden Medikamente, bei denen es sich um starke Induktoren der CYP3A4-Isoform von Cytochrom P450 oder von P-gp handelt, wie zum Beispiel (siehe Abschnitt 4.5 und Abschnitt 5.2):

- Carbamazepin, Phenytoin (Antiepileptika)
- Johanniskraut (*Hypericum perforatum*) (pflanzliches Arzneimittel)
- Rifampicin (antimykobakterielles Arzneimittel)

Schwere Leberinsuffizienz (Child Pugh C) (siehe Abschnitt 5.2).

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Durchfall

Durchfall wurde während der Behandlung mit Nerlynx berichtet (siehe Abschnitt 4.2 und Abschnitt 4.8). Es kann sich dabei um schweren Durchfall handeln, der mit Dehydratation einhergeht.

Durchfall tritt gewöhnlich früh während der ersten oder zweiten Woche der Behandlung mit Nerlynx auf und kann wiederholt auftreten.

Patienten sollten angewiesen werden, die prophylaktische Durchfallbehandlung zusammen mit der ersten Nerlynx-Dosis zu beginnen und während der ersten 1-2 Monate der Nerlynx-Behandlung regelmäßige Dosen des Durchfallmedikaments einzunehmen, sodass eine Häufigkeit von 1-2 Stuhlgängen pro Tag erreicht wird.

Ältere Patienten

Ältere Patienten (≥ 65 Jahre) haben ein erhöhtes Risiko für Niereninsuffizienz und Dehydratation, welche eine Komplikation von Durchfall sein können, weswegen diese Patienten sorgfältig überwacht werden sollten.

Patienten mit einer signifikanten, chronischen Erkrankung des Gastrointestinaltrakts

Patienten mit einer signifikanten, chronischen Erkrankung des Gastrointestinaltrakts und Durchfall als ein Hauptsymptom wurden nicht in die Pivotsstudie einbezogen und sollten sorgfältig überwacht werden.

Nierenfunktionsstörung

Patienten mit Nierenfunktionsstörung haben ein erhöhtes Risiko für Komplikationen durch Dehydratation, wenn bei ihnen Durchfall auftritt, und sollten daher sorgfältig überwacht werden (siehe Abschnitt 4.2 und Abschnitt 5.2).

Leberfunktion

Lebertoxizität wurde bei Patienten berichtet, die mit Nerlynx behandelt wurden. Leberfunktionstests, einschließlich Überwachung von Alaninaminotransferase (ALT), Aspartataminotransferase (AST) und Gesamtbilirubin, sollten während der Behandlung in Woche 1, in den 3 Folgemonaten monatlich und danach alle 6 Wochen bzw. solange dies klinisch indiziert ist, durchgeführt werden (siehe Abschnitt 4.2).

Patienten mit Durchfall \geq Schweregrad 3, denen intravenös Flüssigkeit zugeführt werden muss oder die Zeichen bzw. Symptome von Lebertoxizität wie zunehmende Erschöpfung, Übelkeit, Erbrechen, Gelbsucht, Schmerz oder Druckschmerz im rechten oberen Quadranten, Fieber, Hautausschlag und/oder Eosinophilie aufweisen, müssen hinsichtlich der Änderungen der Leberfunktionstests beurteilt werden. Das fraktionierte Bilirubin und die Prothrombinzeit sollten während der Beurteilung der Lebertoxizität ebenfalls erfasst werden.

Linksventrikuläre Funktion

Linksventrikuläre Dysfunktion wurde mit HER2-Hemmung in Verbindung gebracht. Nerlynx wurde nicht bei Patienten mit weniger als dem unteren Grenzwert für die linksventrikuläre Ejektionsfraktion (LVEF) oder mit einer Krankengeschichte signifikanter Herzerkrankungen untersucht. Bei Patienten mit bekannten Herz-Risikofaktoren sollte, sofern klinisch indiziert, eine Herzüberwachung, einschließlich der Beurteilung der LVEF, durchgeführt werden.

Protonenpumpenhemmer, H₂-Rezeptor-Antagonisten und Antazida

Behandlungen, die den pH-Wert des Magens erhöhen, können die Resorption von Neratinib vermindern und damit die systemische Exposition verringern. Die gleichzeitige Verabreichung mit Protonenpumpeninhibitoren (PPIs) wird nicht empfohlen (siehe Abschnitt 4.5 und Abschnitt 5.2). Im Falle der Anwendung von H₂-Rezeptor-Antagonisten oder Antazida sollten die Verabreichungsmodalitäten angepasst werden (siehe Abschnitt 4.2, Abschnitt 4.5 und Abschnitt 5.2).

Schwangerschaft

Neratinib kann bei Gabe an Schwangere den Fötus schädigen (siehe Abschnitt 4.6).

Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes

Nerlynx steht in Verbindung mit Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes. Patienten, die Symptome von Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes aufweisen, sollten sorgfältig überwacht werden (siehe Abschnitt 4.8).

Begleitbehandlungen mit CYP3A4- und P-gp-Hemmern

Begleitbehandlungen mit starken oder moderaten CYP3A4- und P-gp-Hemmern werden aufgrund des Risikos einer erhöhten Neratinib-Exposition nicht empfohlen. Wenn der Hemmer nicht vermieden werden kann, ist eine Anpassung der Nerlynx-Dosierung vorzunehmen (siehe Abschnitt 4.2, Abschnitt 4.5 und Abschnitt 5.2).

Grapefruit- und Granatapfelsaft sollte während der Behandlung mit Nerlynx vermieden werden (siehe Abschnitt 4.2 und Abschnitt 4.5).

Begleitbehandlung mit moderaten Induktoren von CYP3A4 und P-gp

Eine begleitende Behandlung mit moderaten CYP3A4- und P-gp-Induktoren wird nicht empfohlen, da sie zu einer Verminderung der Wirksamkeit von Neratinib führen kann (siehe Abschnitt 4.5 und Abschnitt 5.2).

Begleitbehandlung mit P-gp-Substraten

Patienten, die gleichzeitig mit Wirkstoffen behandelt werden, die ein enges therapeutisches Fenster aufweisen und bei deren Aufnahme gastrointestinale P-gp-Transporter beteiligt sind, sollten sorgfältig überwacht werden (siehe Abschnitt 4.5 und Abschnitt 5.2).

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen:

Wirkung anderer Substanzen auf Neratinib

Neratinib wird hauptsächlich über CYP3A4 metabolisiert und ist ein Substrat von P-gp.

CYP3A4 /P-gp-Induktoren

Eine klinische Studie hat gezeigt, dass die gleichzeitige Anwendung von starken CYP3A4-/P-gp-Induktoren die Neratinib-Exposition signifikant vermindert. Daher ist die gleichzeitige Anwendung von Neratinib mit starken CYP3A4-/P-gp-Induktoren (Beispiele für starke Induktoren: Phenytoin, Carbamazepin, Rifampicin oder pflanzliche Präparate, die Johanniskraut/*Hypericum perforatum* enthalten) kontraindiziert. Die gleichzeitige Einnahme von Neratinib mit moderaten CYP3A4/P-gp-Induktoren wird nicht empfohlen, da dies ebenfalls zu einem Verlust der Wirksamkeit von Neratinib führen kann (Beispiele für moderate Induktoren:

Bosentan, Efavirenz, Etravirin, Phenobarbital, Primidon, Dexamethason) (siehe Abschnitt 4.3 und Abschnitt 5.2).

CYP3A4 /P-gp-Hemmer

Eine klinische Studie und modellbasierte Prädiktionsanalysen haben gezeigt, dass die gleichzeitige Anwendung von starken oder moderaten CYP3A4-/P-gp-Hemmern die systemische Neratinib-Exposition signifikant erhöht. Daher wird die gleichzeitige Anwendung von Neratinib mit starken und moderaten CYP3A4-/P-gp-Hemmern nicht empfohlen (Beispiele für starke Inhibitoren: Atazanavir, Indinavir, Nefazodon, Nelfinavir, Ritonavir, Saquinavir, Ketoconazol, Itraconazol, Clarithromycin, Troleandomycin, Voriconazol und Cobicistat; Beispiele für moderate Inhibitoren: Ciprofloxacin, Ciclosporin, Diltiazem, Fluconazol, Fluvoxamin und Verapamil). Wenn der Hemmer nicht vermieden werden kann, ist eine Dosisanpassung von Nerlynx vorzunehmen.) (siehe Abschnitt 4.2, Abschnitt 4.4 und Abschnitt 5.2).

Grapefruit und Granatapfel oder Grapefruit- und Granatapfelsaft können die Plasmakonzentration von Neratinib ebenfalls erhöhen und sollten vermieden werden (siehe Abschnitt 4.2 und Abschnitt 4.4).

Protonenpumpenhemmer, H₂-Rezeptor-Antagonisten und Antazida

Die Löslichkeit von Neratinib *in vitro* hängt vom pH-Wert ab. Begleitbehandlungen mit Substanzen, die den pH-Wert des Magens erhöhen, können die Resorption von Neratinib vermindern und dadurch die systemische Exposition verringern. Die gleichzeitige Behandlung mit Protonenpumpenhemmern (PPIs) (z. B. Omeprazol oder Lansoprazol) wird nicht empfohlen (siehe Abschnitt 4.4 und Abschnitt 5.2).

Nerlynx sollte mindestens 2 Stunden vor oder 10 Stunden nach der Einnahme des H₂-Rezeptor-Antagonisten eingenommen werden (siehe Abschnitt 4.2, Abschnitt 4.4 und Abschnitt 5.2). Zwischen der Einnahme einer Nerlynx-Dosis und der Einnahme von Antazida sollten mindestens 3 Stunden liegen (siehe Abschnitt 4.2, Abschnitt 4.4 und Abschnitt 5.2).

Loperamid als Anti-Diarrhoikum

Eine klinische Studie zeigte keine klinisch signifikanten Unterschiede in der Exposition von Probanden gegenüber Neratinib mit oder ohne gleichzeitige Verabreichung von Loperamid (siehe Abschnitt 5.2).

Wirkung von Neratinib auf andere Substanzen

Hormonelle Empfängnisverhütungsmittel

Es ist derzeit nicht bekannt, ob Nerlynx die Wirksamkeit systemisch wirkender, hormoneller Empfängnisverhütungsmittel vermindert. Frauen, die systemisch wirkende, hormonelle Empfängnisverhütungsmittel verwenden, sollten daher zusätzlich eine Barrieremethode anwenden (siehe Abschnitt 4.6).

P-Glycoprotein-Efflux-Transporter

In-vitro-Studien haben gezeigt, dass Neratinib ein Hemmer von P-Glycoprotein (P-gp)-Efflux-Transportern ist. Dies wurde durch eine klinische Studie mit Digoxin als Test-Substrat bestätigt, in der sich eine Steigerung von C_{max} um 54 % und der AUC um 32 % zeigte. Dies könnte klinisch relevant sein für Patienten, die gleichzeitig mit Wirkstoffen behandelt werden, die ein enges therapeutisches Fenster aufweisen und bei deren Aufnahme über den Gastrointestinaltrakt P-gp-Transporter beteiligt sind (z. B. Digoxin, Colchicin, Dabigatran, Phenytoin, Statine, Ciclosporin,

Everolimus, Sirolimus, Tacrolimus). Diese Patienten sollten sorgfältig überwacht werden (siehe Abschnitt 4.4 und Abschnitt 5.2).

Brustkrebsresistenzprotein-Efflux-Transporter

Wie *In-vitro*-Studien vermuten lassen, hat Neratinib möglicherweise eine hemmende Wirkung auf das Brustkrebsresistenzprotein (BCRP) im Darm. Eine klinische Studie mit BCRP-Substraten wurde nicht durchgeführt. Da die gleichzeitige Verabreichung von Neratinib mit BCRP-Substraten zu einer erhöhten Exposition gegenüber diesen Substraten führen kann, sollten Patienten, die mit BCRP-Substraten behandelt werden (z. B. Rosuvastatin, Sulfasalazin und Irinotecan), sorgfältig überwacht werden (siehe Abschnitt 5.2).

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Frauen im gebärfähigen Alter/Empfängnisverhütung bei Frauen und Männern

Aufgrund tierexperimentell erhobener Befunde kann Neratinib bei Behandlung schwangerer Frauen den Fötus schädigen. Frauen sollten während der Einnahme von Nerlynx und bis zu 1 Monat nach Behandlungsende nicht schwanger werden. Daher müssen gebärfähige Frauen während der Einnahme von Nerlynx und bis 1 Monat nach Behandlungsende hochwirksame Empfängnisverhütungsmethoden anwenden.

Es ist derzeit nicht bekannt, ob Neratinib die Wirksamkeit systemisch wirkender, hormoneller Kontrazeptiva vermindern kann. Frauen, die systemisch wirkende, hormonelle Kontrazeptiva verwenden, sollten daher zusätzlich eine Barrieremethode anwenden.

Männer sollten während der Behandlung und für 3 Monate nach Behandlungsende eine Barrieremethode zur Empfängnisverhütung verwenden.

Schwangerschaft

Bisher liegen keine Erfahrungen zur Anwendung von Nerlynx bei Schwangeren vor. Tierexperimentelle Studien haben Letalität des Embryos/Fötus und Fehlbildungen beim Fötus gezeigt (siehe Abschnitt 5.3). Das potenzielle Risiko für Menschen ist nicht bekannt. Nerlynx sollte während der Schwangerschaft nicht verwendet werden, außer der klinische Zustand der Frau erfordert eine Behandlung mit Neratinib.

Falls Neratinib während der Schwangerschaft angewendet wird oder wenn die Patientin während der Behandlung mit Nerlynx schwanger wird, sollte sie über die potenzielle Gefahr für den Fötus informiert werden.

Stillzeit

Es ist nicht bekannt, ob Neratinib in die Muttermilch übergeht. Ein Risiko für den gestillten Säugling kann nicht ausgeschlossen werden. Es muss eine Entscheidung darüber getroffen werden, ob das Stillen beendet oder Nerlynx abgesetzt werden soll. Dabei sind sowohl der Nutzen von Nerlynx für die Mutter als auch die Bedeutung des Stillens für das Kind zu berücksichtigen.

Fertilität

Es wurden keine Studien zur Fertilität bei Frauen und Männern durchgeführt. Bei Dosierungen von bis zu 12 mg/kg/Tag wurde die Fertilität bei männlichen und weiblichen Ratten nicht signifikant beeinflusst (siehe Abschnitt 5.3).

4.7 Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen

Nerlynx hat einen geringen bis mäßigen Einfluss auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen. Erschöpfung, Schwindelgefühl, Dehydratation und Ohnmacht wurden als Nebenwirkungen von Neratinib berichtet. Der klinische Zustand des Patienten ist zu berücksichtigen bei der Beurteilung seiner Fähigkeit zur Durchführung von Aufgaben, die Urteilsvermögen, motorische oder kognitive Fähigkeiten erfordern.

4.8 Nebenwirkungen

Zusammenfassung des Sicherheitsprofils

Die am häufigsten auftretenden Nebenwirkungen mit beliebigem Schweregrad waren Durchfall (93,6 %), Übelkeit (42,5 %), Erschöpfung (27,3 %), Erbrechen (26,8 %), Bauchschmerzen (22,7 %), Ausschlag (15,4 %), Appetitlosigkeit (13,7 %), Schmerzen im Oberbauch (13,2 %), Stomatitis (11,2 %) und Muskelspasmen (10,0 %).

Die am häufigsten auftretenden Nebenwirkungen mit Schweregrad 3-4 waren Durchfall (36,9 % Schweregrad 3 und 0,2 % Schweregrad 4) und Erbrechen (3,4 % Schweregrad 3 und 0,1 % Schweregrad 4).

Zu den als schwerwiegend berichteten Nebenwirkungen zählten Durchfall (1,9 %), Erbrechen (1,3 %), Dehydratation (1,1 %), Übelkeit (0,5 %), erhöhte Alaninaminotransferase (0,4 %), erhöhte Aspartataminotransferase (0,4 %), Bauchschmerzen (0,3 %), Erschöpfung (0,3 %) und Appetitlosigkeit (0,2 %).

Tabellarische Auflistung der Nebenwirkungen

In der nachfolgenden Tabelle sind die für Neratinib beobachteten Nebenwirkungen basierend auf der Beurteilung gepoolter Daten von 1710 Patienten aufgelistet.

Die MedDRA-Datenbank für die Häufigkeitskonvention und Systemorganklassen wurde zur Klassifizierung der Häufigkeit verwendet:

Sehr häufig ($\geq 1/10$)

Häufig ($\geq 1/100, < 1/10$)

Gelegentlich ($\geq 1/1.000, < 1/100$)

Selten ($\geq 1/10.000, < 1/1.000$)

Sehr selten ($< 1/10.000$)

Nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar)

Innerhalb der einzelnen Häufigkeitsgruppen werden die Nebenwirkungen nach abnehmendem Schweregrad angegeben.

Tabelle 5: Nebenwirkungen aufgrund von Nerlynx in Monotherapie-Brustkrebsstudien

Systemorganklasse	Häufigkeit	Nebenwirkung
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	Häufig	Harnwegsinfektion
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	Sehr häufig	Appetitlosigkeit
	Häufig	Dehydratation
Erkrankungen des Nervensystems	Häufig	Synkope
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	Häufig	Epistaxis
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	Sehr häufig	Durchfall, Erbrechen, Übelkeit, Bauchschmerzen, Schmerzen im Oberbauch und Stomatitis ¹
	Häufig	Völlegefühl, trockener Mund und Dyspepsie
Leber- und Gallenerkrankungen	Häufig	erhöhte Alaninaminotransferase, erhöhte Aspartataminotransferase
	Gelegentlich	erhöhte Bilirubinkonzentration im Blut
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes	Sehr häufig	Hautausschlag ²
	Häufig	Nagelerkrankungen ³ , rissige und trockene Haut
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen	Sehr häufig	Muskelspasmen
Erkrankungen der Nieren und Harnwege	Häufig	erhöhte Kreatinin-Werte im Blut
	Gelegentlich	Niereninsuffizienz
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	Sehr häufig	Ermüdung
Untersuchungen	Häufig	Gewichtsabnahme

¹ U. a. Stomatitis, Stomatitis aphtosa, Mundgeschwür, Blasenbildung an der Mundschleimhaut und Schleimhautentzündung.

² U. a. Ausschlag, erythematöser Hautausschlag, follikulärer Hautausschlag, generalisierter Hautausschlag, Ausschlag mit Juckreiz und pustulöser Hautausschlag.

³ U. a. Nagelerkrankungen, Nagelinfektion, brüchige Fingernägel und Verfärbung der Fingernägel.

Beschreibung ausgewählter Nebenwirkungen

Durchfall

Von den 1660 mit Nerlynx-Monotherapie und ohne Loperamid-Prophylaxe behandelten Patienten erlitten 94,6 % mindestens 1 Durchfallepisode. Durchfall mit Schweregrad 3 wurde bei 37,5 % der Nerlynx-Patienten berichtet. 0,2 % der Patienten hatten als Schweregrad 4 klassifizierten Durchfall. Durchfall führte bei 1,9 % der mit Nerlynx behandelten Patienten zu einer Krankenhauseinweisung.

Durchfall trat im Allgemeinen im ersten Monat auf, wobei 83,6 % der Patienten diese Toxizität in der ersten Woche, 46,9 % in der zweiten Woche, 40,2 % in der dritten Woche und 43,2 % in der vierten Woche berichteten (der Median für den Zeitpunkt des ersten Auftretens lag bei 2 Tagen).

Der Median für die Dauer einer einzelnen Durchfallepisode eines beliebigen Schweregrads lag bei 2 Tagen. Der Median für die kumulierte Dauer von Durchfall eines beliebigen Schweregrads lag bei 59 Tagen und der Median für die kumulierte Dauer von Durchfall mit Schweregrad 3 lag bei 5 Tagen. Durchfall war zudem die Nebenwirkung, die am häufigsten zum Absetzen des Arzneimittels führte: 14,4 % der mit Nerlynx und ohne Loperamid-Prophylaxe behandelten Patienten setzten die Behandlung aufgrund von Durchfall ab. Dosisreduktionen wurden bei 24,7 % der mit Nerlynx behandelten Patienten vorgenommen.

Ausschlag

In der Nerlynx-Monotherapiegruppe erlitten 16,7 % der Patienten einen Ausschlag. Die Inzidenz von Schweregrad 1 und Schweregrad 2 lag bei 13,3 % bzw. 2,9 %. 0,4 % der mit Nerlynx behandelten Patienten erlitten einen Ausschlag mit Schweregrad 3.

Nagelerkrankungen

In der Nerlynx-Monotherapiegruppe erlitten 7,8 % der Patienten Nagelerkrankungen. Die Inzidenz von Schweregrad 1 und Schweregrad 2 lag bei 6,2 % bzw. 1,4 %. 0,2 % der mit Nerlynx behandelten Patienten erlitten eine Nagelerkrankung mit Schweregrad 3.

Sowohl Ausschlag als auch Nagelerkrankungen führten bei 0,6 % der mit Nerlynx behandelten Patienten zu einem Abbruch der Behandlung.

Lebertoxizität

Leber-bezogene Nebenwirkungen wurden in der Phase-III-Pivotstudie ExteNET (3004) häufiger im Nerlynx- als im Placebo-Studienarm berichtet (12,4 % bzw. 6,6 %), was hauptsächlich auf erhöhte Alaninaminotransferase (ALT) (8,5 % bzw. 3,2 %), erhöhte Aspartataminotransferase (AST) (7,4 bzw. 3,3 %) und erhöhte alkalische Phosphatase im Blut (2,1 % bzw. 1,1 %) zurückzuführen ist. Nebenwirkungen vom Schweregrad 3 wurden bei 1,6 % bzw. 0,5 % und Nebenwirkungen vom Schweregrad 4 wurden bei 0,2 % bzw. 0,1 % der mit Nerlynx bzw. Placebo behandelten Patienten berichtet. ALT-Erhöhungen vom Schweregrad 3 wurde bei 1,1 % bzw. 0,2 % und ALT-Erhöhungen vom Schweregrad 4 wurde bei 0,2 % bzw. 0,0 % der mit Nerlynx bzw. Placebo behandelten Patienten berichtet. AST-Erhöhungen vom Schweregrad 3 wurde bei 0,5 % bzw. 0,3 % und AST-Erhöhungen vom Schweregrad 4 wurde bei 0,2 % bzw. 0,0 % der mit Nerlynx bzw. Placebo behandelten Patienten berichtet. Es gab keine Nebenwirkungen vom Schweregrad 3 oder 4 in Verbindung mit erhöhter Bilirubinkonzentration im Blut.

Sonstige besondere Patientengruppen

Ältere Patienten

In der Phase-III-Pivotstudie ExteNET (3004) betrug das Durchschnittsalter 52 Jahre im Nerlynx-Studienarm. 1236 Patienten waren < 65 Jahre alt, 172 waren \geq 65 Jahre alt, von ihnen hatten 25 ein Alter von 75 Jahren oder mehr.

In der Altersgruppe mit \geq 65 Jahren kam es häufiger zu einem Behandlungsabbruch aufgrund von Nebenwirkungen als in der Altersgruppe mit < 65 Jahren. Im Nerlynx-Studienarm lagen die jeweiligen Anteile bei 44,8 % bzw. 25,2 %.

Die Inzidenz schwerwiegender Nebenwirkungen betrug im Nerlynx-Studienarm gegenüber dem Placebo-Studienarm 7,0 % gegenüber 5,7 % (< 65 Jahre alt) und 9,9 % gegenüber 8,1 % (\geq 65 Jahre alt). Die in der Altersgruppe mit \geq 65 Jahren am häufigsten berichteten schwerwiegenden Nebenwirkungen waren Erbrechen (2,3 %), Durchfall (1,7 %), Dehydration (1,2 %) und Niereninsuffizienz (1,2 %).

Der Anteil an behandlungsbedingten Nebenwirkungen, die zu einer Krankenhauseinweisung führten, betrug im Nerlynx-Studienarm im Vergleich zum Placebo-Studienarm 6,3 % gegenüber 4,9 % in der Altersgruppe mit < 65 Jahren und 8,7 % gegenüber 8,1 % in der Altersgruppe mit \geq 65 Jahren.

Ethnische Gruppen

In der Phase-III-Pivotstudie ExteNET (3004) war die Häufigkeit unter Behandlung auftretender unerwünschter Ereignisse (TEAEs) in der Systemorganklasse (SOC) Erkrankungen der Haut- und des Unterhautzellgewebes bei mit Nerlynx behandelten asiatischen Patienten höher als bei kaukasischen Patienten (56,4 % bzw. 34,5 %), während sie bei Placebo-Patienten vergleichbar war (24,9 % bzw. 22,8 %). Gepoolte Sicherheitsdaten von 1710 mit Nerlynx-Monotherapie behandelten Patienten zeigten eine höhere Inzidenz dermatologischer Toxizitäten bei asiatischen Patienten (57,1 %) gegenüber kaukasischen Patienten (34,6 %).

Die Analyse der gepoolten Sicherheitsdaten ergab, dass die Mehrheit der TEAEs in der SOC für Haut- und Unterhautzellgewebe bei Asiaten einen Schweregrad 1 (43,3 %) und Schweregrad 2 (12,3 %) aufwies. Bei kaukasischen Patienten betrug die Inzidenz von Ereignissen mit Schweregrad 1 und Schweregrad 2 25,6 % bzw. 7,8 %. Die Häufigkeit von Ereignissen des Schweregrades 3 war bei asiatischen und kaukasischen Patienten ähnlich (1,6 % bzw. 1,0 %). Es gab keinen Unterschied in der Häufigkeit von schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen (SUEs) in der SOC für Hauterkrankungen zwischen den asiatischen und kaukasischen Untergruppen. Die häufigsten TEAEs in der SOC für Hauterkrankungen, welche häufiger bei asiatischen Patienten als bei kaukasischen Patienten auftraten, waren Ausschlag (29,4 % bzw. 13,5%), palmar-plantare Erythrodyästhesie (9,9 % bzw. 1,0%) und akneiforme Dermatitis (6,0 % bzw. 1,0 %).

Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen

Die Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen nach der Zulassung ist von großer Wichtigkeit. Sie ermöglicht eine kontinuierliche Überwachung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses des Arzneimittels. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung über das in Anhang V aufgeführte nationale Meldesystem anzuzeigen.

4.9 Überdosierung

Es gibt kein spezifisches Gegenmittel und der Nutzen einer Hämodialyse zur Behandlung einer Nerlynx-Überdosis ist unbekannt. Im Fall einer Überdosis sollten die Verabreichung ausgesetzt und allgemeine, unterstützende Maßnahmen eingeleitet werden.

Im Rahmen der klinischen Studie war die am häufigsten mit einer Überdosis einhergehende Nebenwirkung Durchfall mit oder ohne Übelkeit, Erbrechen und Dehydratation.

In einer Dosisescalationsstudie wurden gesunden Studienteilnehmern Nerlynx-Einzeldosen von bis zu 800 mg verabreicht. Die Häufigkeit und der Schweregrad der Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts (Durchfall, Bauchschmerzen, Übelkeit und Erbrechen) schienen dosisabhängig zu sein. Nerlynx-Einzeldosen über 800 mg wurden in den klinischen Studien nicht verabreicht.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Antineoplastische Mittel, Proteinkinase-Inhibitoren, ATC-Code: L01EH02

Wirkmechanismus

Neratinib ist ein irreversibler pan-ERBB (virales Onkogen-Homolog der Erythroblastenleukämie) Tyrosinkinasehemmer (TKI), der die Signaltransduktion des mitogenen Wachstumsfaktors durch kovalente Bindung mit hoher Affinität an der ATP-Bindungsstelle von 3 epidermalen Wachstumsfaktorrezeptoren (EGFRs) blockiert: EGFR (codiert als ERBB1), HER2 (codiert als ERBB2) und HER4 (codiert als ERBB4) oder ihre aktiven Heterodimere mit HER3 (codiert als ERBB3). Dadurch wird eine nachhaltige Hemmung dieser wachstumsfördernden Pfade bei Brustkrebs mit HER2-Amplifizierung, HER2-Überexpression oder HER2-Mutation erreicht. Neratinib bindet an den HER2-Rezeptor, verringert die EGFR- und HER2-Autophosphorylierung der nachgelagerten MAPK- und AKT-Signalpfade und hemmt stark die Tumorzellproliferation *in vitro*. Neratinib hemmt EGFR- und/oder HER2-exprimierende Karzinomzelllinien mit einer zellulären $IC_{50} < 100$ nM.

Klinische Wirksamkeit und Sicherheit

In der multizentrischen, randomisierten, doppelblinden, placebokontrollierten Phase-III-Pivotstudie ExteNET (3004) wurden 2840 Frauen mit HER2-positivem Brustkrebs (lokal bestätigt durch Laboruntersuchung) im Frühstadium, die eine adjuvante Behandlung mit Trastuzumab abgeschlossen hatten, 1:1 randomisiert und erhielten ein Jahr lang täglich entweder Nerlynx oder ein Placebo. Das mediane Alter in der zu behandelnden (ITT) Population betrug 52 Jahre (59,9 % waren ≥ 50 Jahre alt, 12,3 % waren ≥ 65 Jahre alt); 81,0 % waren kaukasische Patientinnen, 2,6 % waren schwarze oder afroamerikanische Patientinnen, 13,6 % waren asiatische Patientinnen und 2,9 % wiesen eine sonstige ethnische Zugehörigkeit auf. Zum Baseline-Zeitpunkt hatten 57,7 % eine Hormonrezeptor-positive Erkrankung (definiert als ER-positiv und/oder PgR-positiv), 27,2 % wiesen keine Lymphknotenmetastasen auf, 41,5 % hatten einen bis drei positive Lymphknoten und 29,4 % hatten vier oder mehr positive Lymphknoten. Etwa 10 % der Patientinnen hatten Stadium-I-Tumore, etwa 40 % hatten Stadium-II-Tumore und etwa 30 % hatten Stadium-III-Tumore. Der Median für den Zeitraum von der letzten adjuvanten Trastuzumab-Behandlung bis zur Randomisierung lag bei 4,5 Monaten.

Der primäre Endpunkt der Studie war das Überleben frei von invasiver Erkrankung (iDFS). Die sekundären Endpunkte der Studie umfassten das krankheitsfreie Überleben (DFS), einschließlich duktalem Karzinom in situ (DFS-DCIS), die Zeit bis zum Auftreten von Fernmetastasen (TTDR), das Überleben frei von Fernmetastasen (DDFS), die kumulative Inzidenz von Rezidiven im Zentralnervensystem und das Gesamtüberleben (OS).

Die primäre Analyse der Studie 2 Jahre nach der Randomisierung zeigte, dass Nerlynx in der ITT-Population das Risiko für Wiederauftreten einer invasiven Erkrankung oder Tod um 33 % (HR=0,67 mit 95 % KI (0,49, 0,91), zweiseitiges $p=0,011$) verringerte.

Tabelle 6: Primäre 2-Jahres Wirksamkeitsergebnisse – ITT- und Hormonrezeptor-positive Populationen, bei denen der Abschluss der Trastuzumab-Therapie weniger als ein Jahr zurücklag.

Variable	Geschätzte Raten für 2-jährige Ereignisfreiheit ¹ (%)		Hazard-Ratio (95 % KI) ⁴	P-Wert ³
	Nerlynx (N=1420)	Placebo (N=1420)		
	ITT-Population			
Überleben frei von invasiver Erkrankung	94,2	91,9	0,67 (0,49; 0,91)	0,011
krankheitsfreies Überleben, einschließlich duktales in-situ-Karzinom	94,2	91,3	0,62 (0,46; 0,84)	0,002
Überleben frei von Fernmetastasen	95,3	94,0	0,75 (0,53; 1,06)	0,110
Zeit bis zum Auftreten von Fernmetastasen	95,5	94,2	0,74 (0,52; 1,06)	0,102
ZNS-Rezidiv	0,92	1,16	–	0,586
	Hormonrezeptor-positive Population, bei der der Abschluss der Trastuzumab-Therapie weniger als ein Jahr zurücklag			
	Nerlynx (N=671)	Placebo (N=668)	Hazard-Ratio (95 % KI) ⁴	P-Wert ⁵
Überleben frei von invasiver Erkrankung	95,3	90,9	0,50 (0,31; 0,78)	0,003
krankheitsfreies Überleben, einschließlich duktales in-situ-Karzinom	95,3	90,1	0,45 (0,28; 0,71)	<0,001
Überleben frei von Fernmetastasen	96,1	93,0	0,53 (0,31; 0,88)	0,015
Zeit bis zum Auftreten ,von Fernmetastasen	96,3	93,3	0,53 (0,30; 0,89)	0,018
ZNS-Rezidiv	0,34	1,01	–	0,189

ZNS = Zentralnervensystem

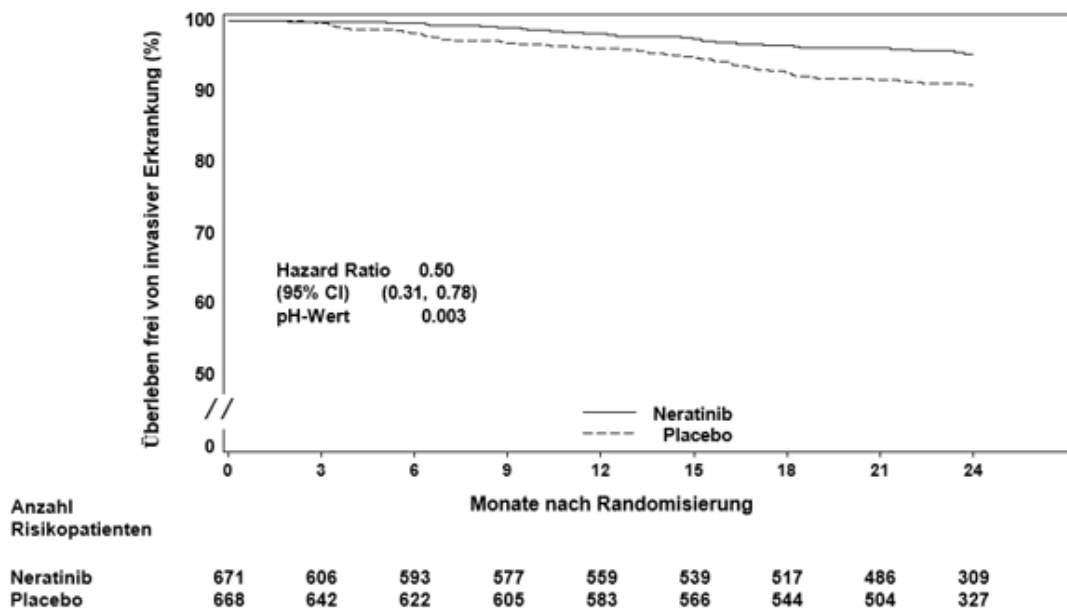
⁵ Ereignisfreie Raten für alle Endpunkte mit Ausnahme von ZNS-Rezidiven, da in diesem Fall die kumulative Inzidenz berichtet wird.

² Stratifiziertes proportionales Hazard-Modell nach Cox.

³ Stratifizierter, zweiseitiger Log-Rank-Test für alle Endpunkte mit Ausnahme von ZNS-Rezidiven, da in diesem Fall die Gray-Methode verwendet wurde.

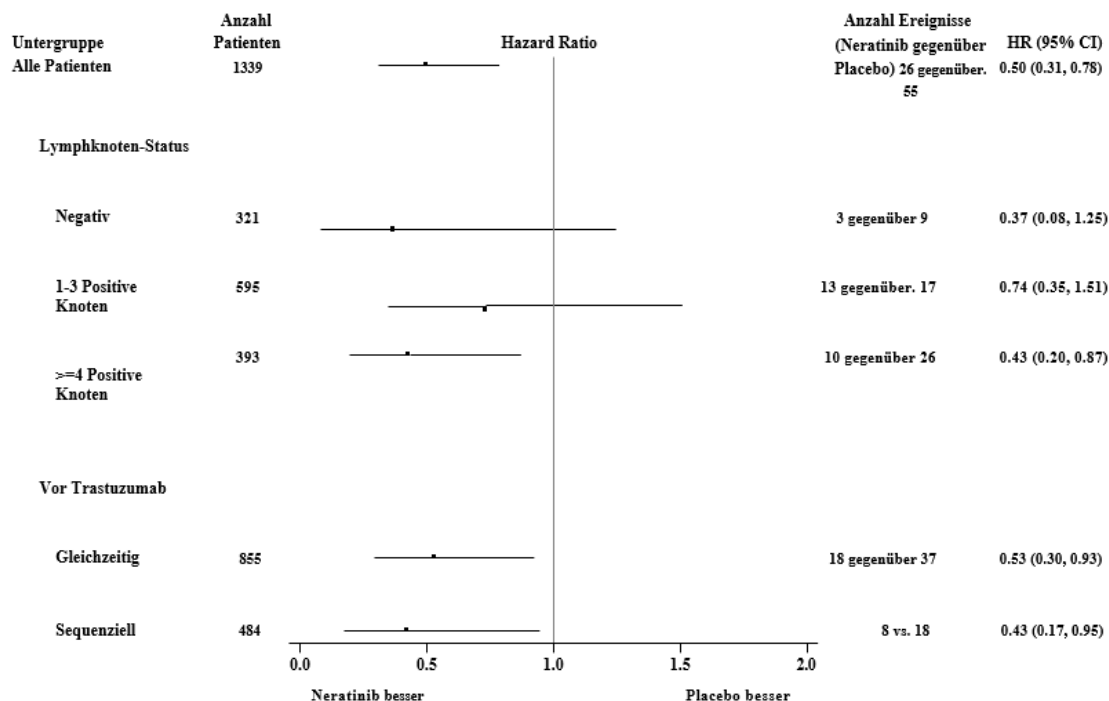
- ⁴ Nicht stratifiziertes proportionales Hazard-Modell nach Cox.
⁵ Nicht stratifizierter, zweiseitiger Log-Rank-Test für alle Endpunkte mit Ausnahme von ZNS-Rezidiven, da in diesem Fall die Gray-Methode verwendet wurde.

Abbildung 1: Kaplan-Meier-Grafik für Überleben frei von invasiver Erkrankung – Hormonrezeptor-positive Population, bei der der Abschluss der Trastuzumab-Therapie weniger als ein Jahr zurücklag



In Abbildung 2 wird für Hormonrezeptor-positive Patientinnen, bei denen der Abschluss der Trastuzumab-Therapie weniger als ein Jahr zurücklag, der relative Nutzen der Behandlung mit Nerlynx, innerhalb von im Voraus festgelegten Patientenuntergruppen, dargestellt.

Abbildung 2: Hormonrezeptor-positive Patienten, bei denen der Abschluss der Trastuzumab-Therapie weniger als ein Jahr zurücklag, Überleben frei von invasiver Erkrankung nach Patientenuntergruppe



Hinweis: Patienten mit unbekanntem Lymphknoten-Status (n=30) sind nicht aufgeführt, da die Hazard-Ratio nicht ermittelt werden konnte.

Bei Hormonrezeptor-negativen Patientinnen betrug die Hazard-Ratio für das iDFS nach 2 Jahren, unabhängig von der Zeit seit Abschluss der Trastuzumab-Therapie, 0,94 mit einem 95 % KI von 0,61 bis 1,46. In dieser Population wurde die Wirksamkeit nicht nachgewiesen.

Etwa 75 % der Patientinnen willigten in eine über 24 Monate hinausgehende Nachverfolgung ein. Beobachtungen mit fehlenden Daten wurden zum Datum der letzten Untersuchung zensiert. Der Nutzen der Behandlung mit Nerlynx gegenüber Placebo blieb nach fünf Jahren bestehen, die Effektgröße kann jedoch nicht zuverlässig abgeschätzt werden.

Die mediane Nachverfolgungszeit für das Gesamtüberleben (OS) lag in der ITT-Population bei 8,06 Jahren, bei 8,03 Jahren im Neratinib- und 8,10 Jahren im Placebo-Arm, wobei insgesamt 1542 (54,3%) Patientinnen 8 oder mehr Jahre lang überlebten, 746 (52,5%) in der Neratinib- und 796 (56,1%) im Placebo-Arm. Die Anzahl der Todesfälle betrug 264 (9,3%), davon waren 127 (8,9%) Patientinnen im Neratinib-Arm und 137 (9,6%) im Placebo-Arm.

Bei einer medianen Nachverfolgungszeit von 8,06 Jahren zeigte sich in der ITT-Population kein statistisch signifikanter Unterschied im OS zwischen dem Neratinib- und dem Placebo-Arm [HR 0,96 (95% CI: 0,75, 1,22)].

In der Hormonrezeptor-positiven Subpopulation, mit Abschluss der Trastuzumab-Therapie vor weniger als einem Jahr, lag die mediane Nachverfolgungszeit bei 8,0 Jahre im Neratinib-Arm und 8,1 Jahren im Placebo-Arm, wobei insgesamt 1339 (47,1%) Patienten ≥ 8 bezüglich des OS nachverfolgt wurden, 671 (23,6%) im Neratinib- und 668 (23,5%) im Placebo-Arm. In dieser Subpopulation betrug die Anzahl der Todesfälle 55 (8,2%) bei den mit Neratinib und 68 (10,2%) bei den mit Placebo behandelten Patienten [HR 0,83 (95% CI, 0,58, 1,18)].

Kinder und Jugendliche

Die Europäische Arzneimittel-Agentur hat eine Freistellung von der Verpflichtung zur Vorlage von Ergebnissen zu Studien in allen pädiatrischen Altersklassen bei der Behandlung von Brustkrebs gewährt.

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Die Massenbilanz nach der oralen Verabreichung einer Einzeldosis von 200 mg Neratinib wurde bei sechs gesunden Probanden untersucht.

Resorption

Die Resorption nach der oralen Verabreichung von 240 mg war langsam und die Peak-Plasmakonzentrationen von Neratinib traten etwa 7 Stunden nach der Verabreichung auf. Eine mit Nahrung eingenommene Einzeldosis von 240 mg Neratinib steigerte C_{\max} und AUC um etwa 17 % bzw. 13 % im Vergleich zur Verabreichung auf nüchternen Magen. Eine mit einer stark fetthaltigen Mahlzeit eingenommene orale Dosis von 240 mg Neratinib steigerte sowohl C_{\max} als auch AUC um etwa 100 %. In einer Massenbilanz-Studie zeigt die Gesamtrückgewinnung (Urin- und Stuhlausscheidung) von intaktem Neratinib und seinen Metaboliten, dass die resorbierte Neratinib-Fraktion mindestens 10 % und wahrscheinlich mehr als 20 % beträgt. Darüber hinaus legen modellbasierte Prädiktionsanalysen eine resorbierte Gesamtfraktion aus dem Darm (f_a) von 26 % nahe.

Die Löslichkeit von Neratinib *in vitro* ist pH-abhängig. Behandlungen, die den pH-Wert des Magens erhöhen, können die Resorption von Neratinib vermindern und damit die systemische Exposition verringern.

Verteilung

Die Bindung von Neratinib an humane Plasmaproteine, einschließlich der kovalenten Bindung an humanes Serumalbumin (HSA), war größer als 98 % und unabhängig von der getesteten Neratinib-Konzentration. Neratinib bindet hauptsächlich an HSA und humanes $\alpha 1$ -Säure-Glykoprotein (AAG). Die Bindung des Hauptmetaboliten M6 an menschliche Plasmaproteine betrug mehr als 99% und war unabhängig von den getesteten M6-Konzentrationen. *In-vitro*-Studien haben gezeigt, dass Neratinib ein Substrat für P-Glykoprotein (P-gp) und BCRP ist (siehe Abschnitt 4.2, Abschnitt 4.3, Abschnitt 4.4 und Abschnitt 4.5). *In-vitro*-Studien zeigten, dass Neratinib und sein Hauptmetabolit M6 bei einer

Konzentration von 10 µM keine Substrate der hepatischen Aufnahmetransporter OATP1B1*1a und OATP1B3 darstellen.

Biotransformation

Neratinib wird hauptsächlich durch CYP3A4 in Lebermikrosomen und in geringerem Umfang durch flavinhaltige Monooxygenase (FMO) verstoffwechselt.

Ein vorläufiges Metaboliten-Profilung in humanem Plasma deutet darauf hin, dass Neratinib nach der oralen Verabreichung oxidativ mittels CYP3A4 verstoffwechselt wird. Als zirkulierende Neratinib-Metabolite sind u. a. Pyridin-N-Oxid (M3), N-Dimethyl-Neratinib (M6), Neratinib-Dimethylamin-N-Oxid (M7) und Spuren von Hydroxyl-Neratinib-N-Oxid und Neratinib-bis-N-Oxid (M11) vorhanden. Neratinib stellt die vorwiegende Komponente im Plasma dar. Keiner der zirkulierenden Metabolite (M3, M6, M7 und M11) liegt nach oraler Verabreichung von Neratinib bei über 8% der Gesamtexposition an Neratinib plus Metaboliten. In *in-vitro*-Enzym- (Bindungs-) oder zellbasierten Assays wurde gezeigt, dass die Metabolite M3, M6, M7 und M11 in ERBB1, ERBB2 (HER2) und ERBB4 exprimierenden Zellen eine ähnliche Potenz aufweisen wie Neratinib.

Gemäß der Expositionen im *Steady-State* (AUC) ist Neratinib hauptsächlich für die pharmakologische Aktivität verantwortlich (73%), wobei 20% durch die M6-Exposition und 6% durch M3 zustande kommen und der Beitrag von M7 und M11 vernachlässigbar ist (<1%).

Elimination

Nach einer Einzeldosis von Neratinib betrug die scheinbare Halbwertszeit von Neratinib im Plasma von Patienten 17 Stunden.

Neratinib wird hauptsächlich über die Faeces ausgeschieden

Nach der oralen Verabreichung einer radioaktiv markierten Einzeldosis von 240 mg Neratinib-Lösung wurden 95,5 % bzw. 0,96 % der verabreichten Dosis im Stuhl bzw. Urin nachgewiesen. Die Exkretion war schnell und vollständig, wobei der größte Teil der Dosis innerhalb von 48 Stunden im Stuhl und 96,5 % der gesamten Radioaktivität nach 8 Tagen in den Ausscheidungen wiedergefunden wurde. Neratinib in unveränderter Form war die am häufigsten in den Ausscheidungen vorkommende Substanz und machte 62,1 % der gesamten in den Ausscheidungen wiedergefundenen Dosis aus. Die häufigsten Metabolite im Stuhl waren M6 (19,7 % der verabreichten Dosis), gefolgt von M2, M3 und M7; alle unter 10 % der verabreichten Dosis.

Wechselwirkungen mit Arzneimitteln

Wirkung von CYP3A4-/P-gp-Induktoren auf Neratinib

Nach gleichzeitiger Verabreichung von 240 mg Neratinib mit wiederholten Dosen von 600 mg Rifampicin, einem starken CYP3A4-/P-gp-Induktor, zeigte sich eine signifikante Verringerung der Neratinib-Exposition im Vergleich zur alleinigen Neratinib-Verabreichung um 76 % bzw. 87 % bezüglich C_{max} bzw. AUC (siehe Abschnitt 4.3 und Abschnitt 4.5).

Wirkung von CYP3A4-/P-gp-Inhibitoren auf Neratinib

Die gleichzeitige Verabreichung einer oralen Einzeldosis von 240 mg Neratinib in Gegenwart von Ketoconazol (400 mg einmal täglich über 5 Tage), einem starken CYP3A4-/P-gp-Inhibitor, erhöhte die systemische Neratinib-Exposition im Vergleich zu allein verabreichtem Neratinib um das 3,2- bzw. 4,8-Fache bezüglich C_{max} bzw. AUC.

Modellbasierte Prädiktionsanalysen deuteten darauf hin, dass die gleichzeitige Verabreichung einer oralen Einzeldosis von 240 mg Neratinib mit Fluconazol (200 mg einmal täglich über 8 Tage), einem

moderaten CYP3A4-Inhibitor, die systemische Neratinib-Exposition im Vergleich zur alleinigen Neratinib-Verabreichung um das 1,3- bzw. 1,7-Fache bezüglich C_{\max} bzw. AUC erhöht. Modellbasierte Prädiktionsanalysen legten nahe, dass die gleichzeitige Verabreichung einer oralen Einzeldosis von 240 mg Neratinib mit Verapamil (120 mg zweimal täglich über 8 Tage), einem moderaten CYP3A4- und starken P-gp-Inhibitor, die systemische Neratinib-Exposition im Vergleich zur alleinigen Neratinib-Verabreichung um das 3,0- bzw. 4,0-Fache bezüglich C_{\max} bzw. AUC erhöht (siehe Abschnitt 4.2, Abschnitt 4.4 und Abschnitt 4.5).

Wirkung von Arzneimitteln, die den pH-Wert des Magens erhöhen, auf Neratinib

Die gleichzeitige Verabreichung von Lansoprazol oder Ranitidin (1 x 300 mg) mit einer Einzeldosis von 240 mg Neratinib führte bei gesunden Freiwilligen zu einer um etwa 70 % bzw. 50 % verringerten Neratinib-Exposition. Das Ausmaß der Ranitidin-Wechselwirkung in Bezug auf die Neratinib-AUC wurde um etwa 25 % vermindert, indem Ranitidin (2 x 150 mg) 2 Stunden nach Neratinib gestaffelt verabreicht wurde (siehe Abschnitt 4.2, Abschnitt 4.4 und Abschnitt 4.5).

Wirkung anderer Arzneimittel auf Neratinib

Für Neratinib wurden keine offensichtlichen, klinisch relevanten Arzneimittel-Wechselwirkungen bei gleichzeitiger Verabreichung mit Capecitabin, Paclitaxel, Trastuzumab, Vinorelbin oder Antidiarrhoika (Loperamid) beobachtet (siehe Abschnitt 4.5).

Wirkung von Neratinib auf CYP-Substrate

Neratinib und der Metabolit M6 waren keine potenten direkten Inhibitoren von CYP1A2, 2A6, 2B6, 2C8, 2C9, 2D6 oder 3A4. Eine zeitabhängige Hemmung von CYP3A4 und CYP2B6 durch Neratinib und M6 konnte nicht ausgeschlossen werden.

Neratinib wirkte nicht induzierend auf CYP1A2, 2B6, 2C9 oder 3A4.

Wirkung von Neratinib auf Transporter

Es gab keine klinisch relevante Hemmung der humanen BSEP-Efflux-Transporter-Aktivität *in vitro*, mit einem berichteten IC_{50} -Wert von $> 10 \mu\text{M}$. Neratinib schien bei einer Konzentration von $10 \mu\text{M}$ den BCRP-Efflux-Transporter zu hemmen, was im Bereich des Darms klinisch relevant sein könnte (siehe Abschnitt 4.5).

In *In-vitro*-Studien war Neratinib ein Inhibitor der P-Glykoprotein (P-gp)-Efflux-Transporter, was in einer klinischen Studie nochmals bestätigt wurde. Orale Mehrfachdosen von 240 mg Neratinib erhöhten die Digoxin-Exposition (54 % bzw. 32 % Anstieg der C_{\max} bzw. AUC), ohne Auswirkung auf die renale Clearance (siehe Abschnitt 4.4 und Abschnitt 4.5).

Neratinib hatte keine hemmende Wirkung in Bezug auf die Aufnahme-Transporter OATP1B1*1a, OATP1B3, OAT1, OAT3 und OCT2, wobei die berichteten IC_{50} -Werte $> 10 \mu\text{M}$ betragen. Neratinib hatte eine hemmende Aktivität in Bezug auf den OCT1-Aufnahme-Transporter, mit einem IC_{50} -Wert von $2,9 \mu\text{M}$.

Besondere Patientengruppen

Nierenfunktionsstörung

Es wurden keine pharmakokinetischen Studien bei Patienten mit Nierenfunktionsstörung oder Dialysepatienten durchgeführt. Das populationspharmakokinetische Modell zeigte, dass die Kreatinin-Clearance nicht die Variabilität zwischen Patienten erklärt, weswegen keine Anpassungen der Dosis für Patienten mit leichter bis mittelschwerer Nierenfunktionsstörung empfohlen werden (siehe Abschnitt 4.2 und Abschnitt 4.4).

Leberfunktionsstörung

Neratinib wird ausgiebig in der Leber verstoffwechselt. Bei Studienteilnehmern mit schwerer, vorbestehender Leberfunktionsstörung (Child-Pugh-Klasse C) ohne Krebserkrankung, war die Neratinib-Clearance um 36 % verringert und die Exposition gegenüber Neratinib um das etwa 3-Fache im Vergleich zu gesunden Studienteilnehmern erhöht (siehe Abschnitt 4.2 und Abschnitt 4.3).

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Folgende Nebenwirkungen wurden nicht in klinischen Studien beobachtet, traten aber bei Tieren nach Exposition im humantherapeutischen Bereich auf und sind möglicherweise klinisch relevant:

Karzinogenese, Mutagenese

Nerlynx war in der Standardreihe der Genotoxizitätsstudien weder klastogen noch mutagen.

Die Neratinib-Metabolite M3, M6, M7 und M11 sind negativ in der Standardreihe der *In-vitro*-Genotoxizitätsstudien.

Eine 6-monatige Studie zur Karzinogenität bei transgenen Tg.rasH2-Mäusen und die 2-Jahres-Daten in Ratten zeigten keine Anzeichen für ein karzinogenes Potenzial.

Reproduktionstoxizität

Bei Kaninchen wurden keine Auswirkungen auf die Paarung oder die Fähigkeit der Tiere, schwanger zu werden, festgestellt. Es wurden jedoch Letalität des Embryos/Fötus und morphologische Anomalien beim Fötus (z. B. gewölbter Kopf, Dilatation der Gehirnventrikel, Verformungen der anterioren Fontanellen und erweiterte anteriore und/oder posteriore Fontanellen) im humantherapeutischen Dosisbereich festgestellt.

Umweltrisikobewertung (ERA)

Studien zur Umweltrisikobewertung haben gezeigt, dass Neratinib ein evidentes Potential hat, persistent, bioakkumulativ und toxisch für die Umwelt zu sein (siehe Abschnitt 6.6).

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Verzeichnis der sonstigen Bestandteile

Tablettenkern

Mannitol (E421)
Mikrokristalline Cellulose
Crospovidon
Povidon
Hochdisperses Siliciumdioxid
Magnesiumstearat

Tablettenüberzug

Poly(vinylalkohol)
Titandioxid (E171)
Macrogol
Talkum
Eisen(III)-oxid (E172)

6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

3 Jahre.

6.4 Besondere Lagerungshinweise

Die Flasche fest verschlossen halten, um den Inhalt vor Feuchtigkeit zu schützen.

Für dieses Arzneimittel sind keine besonderen Bedingungen in Bezug auf die Lagertemperatur erforderlich.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Weißer, runder 60-ml-Flasche aus hochdichtem Polyethylen (HDPE) mit kindergesichertem Polypropylenverschluss und innerer Induktionsfolienversiegelung.

Ein HDPE-Trockenmittelbehälter mit 1 g Kieselsäuregel ist zusammen mit den Tabletten in jeder Flasche enthalten.

Jede Flasche enthält 180 Tabletten.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung

Dieses Arzneimittel kann ein Risiko für die Umwelt darstellen (siehe Abschnitt 5.3).

Nicht verwendetes Arzneimittel oder Abfallmaterial ist entsprechend den nationalen Anforderungen zu beseitigen.

7. INHABER DER ZULASSUNG

PIERRE FABRE MEDICAMENT

Les Cauquillous

81500 Laval

Frankreich

8. ZULASSUNGSNUMMER(N)

EU/1/18/1311/001

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ERSTZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Datum der Erteilung der Zulassung: 31. August 2018

10. STAND DER INFORMATION

Ausführliche Informationen zu diesem Arzneimittel sind auf den Internetseiten der Europäischen Arzneimittel-Agentur <http://www.ema.europa.eu> verfügbar.

ANHANG II

- A. HERSTELLER, DER FÜR DIE CHARGENFREIGABE VERANTWORTLICH IST**
- B. BEDINGUNGEN ODER EINSCHRÄNKUNGEN FÜR DIE ABGABE UND DEN GEBRAUCH**
- C. SONSTIGE BEDINGUNGEN UND AUFLAGEN DER GENEHMIGUNG FÜR DAS INVERKEHRBRINGEN**
- D. BEDINGUNGEN ODER EINSCHRÄNKUNGEN FÜR DIE SICHERE UND WIRKSAME ANWENDUNG DES ARZNEIMITTELS**

A. HERSTELLER, DER FÜR DIE CHARGENFREIGABE VERANTWORTLICH IST

Name und Anschrift des Herstellers, der für die Chargenfreigabe verantwortlich ist

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

B. BEDINGUNGEN ODER EINSCHRÄNKUNGEN FÜR DIE ABGABE UND DEN GEBRAUCH

Arzneimittel auf eingeschränkte ärztliche Verschreibung (siehe Anhang I: Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels, Abschnitt 4.2).

C. SONSTIGE BEDINGUNGEN UND AUFLAGEN DER GENEHMIGUNG FÜR DAS INVERKEHRBRINGEN

- **Regelmäßig aktualisierte Unbedenklichkeitsberichte**

Die Anforderungen an die Einreichung von regelmäßig aktualisierten Unbedenklichkeitsberichten für dieses Arzneimittel sind in der nach Artikel 107c Absatz 7 der Richtlinie 2001/83/EG vorgesehenen und im europäischen Internetportal für Arzneimittel veröffentlichten Liste der in der Union festgelegten Stichtage (EURD-Liste) – und allen künftigen Aktualisierungen – festgelegt.

Der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen legt den ersten regelmäßig aktualisierten Unbedenklichkeitsbericht für dieses Arzneimittel innerhalb von 6 Monaten nach der Zulassung vor.

D. BEDINGUNGEN ODER EINSCHRÄNKUNGEN FÜR DIE SICHERE UND WIRKSAME ANWENDUNG DES ARZNEIMITTELS

- **Risikomanagement-Plan (RMP)**

Der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen führt die notwendigen, im vereinbarten RMP beschriebenen und in Modul 1.8.2 der Zulassung dargelegten Pharmakovigilanzaktivitäten und Maßnahmen sowie alle künftigen vereinbarten Aktualisierungen des RMP durch.

Ein aktualisierter RMP ist einzureichen:

- nach Aufforderung durch die Europäische Arzneimittel-Agentur;
- jedes Mal, wenn das Risikomanagement-System geändert wird, insbesondere infolge neuer eingegangener Informationen, die zu einer wesentlichen Änderung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses führen können oder infolge des Erreichens eines wichtigen Meilensteins (in Bezug auf Pharmakovigilanz oder Risikominimierung).
- **Zusätzliche Maßnahmen zur Risikominimierung**

Vor der Einführung von Nerlynx in jedem Mitgliedstaat muss der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen mit der zuständigen nationalen Behörde den Inhalt und das Format des

Informationsprogramms, einschließlich Kommunikationsmedien, Abgabemodalitäten und anderer Aspekte des Programms, absprechen.

Der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen muss sicherstellen, dass in jedem Mitgliedsstaat, in dem Nerlynx in Verkehr gebracht wird, allen Angehörigen von Gesundheitsberufen, die voraussichtlich Nerlynx verschreiben/abgeben werden, sowie allen Patienten/Pflegekräften, die voraussichtlich Nerlynx anwenden werden, folgende Schulungsunterlagen zugänglich gemacht oder ausgehändigt werden:

- Schulungsmaterial für Ärzte
- Informationsmaterialien für Patienten

Das Schulungsmaterial für Ärzte muss Folgendes enthalten:

- Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels
- Leitfaden für Angehörige von Gesundheitsberufen
- Schulungsmaterial für Patienten
 - **Der Leitfaden für Angehörige von Gesundheitsberufen** muss folgende wesentlichen Elemente enthalten:
- Produktbezeichnung, Wirkstoff und zugelassene Indikationen des Produkts
- Relevante Informationen zum Sicherheitsbedenken „Gastrointestinale Toxizität (Durchfall)“ (z. B. Schweregrad, Häufigkeit, Zeit bis zum Auftreten, Dauer, Umkehrbarkeit von UE, falls zutreffend)
- Angaben zur Population mit höherem Risiko in Bezug auf das Sicherheitsbedenken.
- Wesentliche Informationen, die Patienten bei der Beratung hinsichtlich Prävention und Minimierung gastrointestinaler Toxizität durch angemessene Überwachung und Management zu vermitteln sind:
 - Prophylaktische Behandlung mit Durchfallmedikament
 - Änderungen der Ernährung
 - Dosisänderung (mit Leitlinien zur Anpassung der Dosis)/Absetzen der Behandlung
- Wichtigkeit der Übergabe des Schulungsmaterials an Patienten/Pflegekräfte am Ende der Beratung
- Anmerkungen zur Wichtigkeit der Meldung von Nebenwirkungen
 - **Schulungsmaterial für Patienten:**

Die Informationsmaterialien für Patienten müssen Folgendes enthalten:

- Packungsbeilage für Patienten
- Behandlungsleitfaden für Patienten/Pflegekräfte
- „Mein Behandlungstagebuch“

Der Leitfaden für Patienten/Pflegekräfte muss die folgenden, wesentlichen Informationen enthalten (in verständlicher Sprache)

- Produktbezeichnung, Wirkstoff und zugelassene Indikationen des Produkts

- Relevante Informationen zu gastrointestinaler Toxizität (Durchfall) (z. B. Auflistung der Anzeichen und Symptome (Schweregrad, Häufigkeit, Zeit bis zum Auftreten, Dauer, Risiken und Folgen))
- Wesentliche Informationen zu Prävention und Minimierung gastrointestinaler Toxizität durch angemessene Überwachung (mit Verweis auf das Behandlungstagebuch) und Management:
 - Prophylaktische Behandlung mit Durchfallmedikament
 - Änderungen der Ernährung
 - Wann eine medizinische Fachkraft eingeschaltet werden muss und Bedeutung für die Anpassung der weiteren Behandlung
- Hinweis auf die Wichtigkeit des Lesens der Packungsbeilage
- Anmerkungen zur Wichtigkeit der Meldung von Nebenwirkungen

ANHANG III
ETIKETTIERUNG UND PACKUNGSBEILAGE

A. ETIKETTIERUNG

ANGABEN AUF DER ÄUSSEREN UMHÜLLUNG UND AUF DEM BEHÄLTNIS

KARTON UND FLASCHE

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Nerlynx 40 mg Filmtabletten
Neratinib

2. WIRKSTOFF(E)

Jede Filmtablette enthält Neratinibmaleat in einer Menge, die 40 mg Neratinib entspricht.

3. SONSTIGE BESTANDTEILE

4. DARREICHUNGSFORM UND INHALT

180 Tabletten

5. HINWEISE ZUR UND ART(EN) DER ANWENDUNG

Vor Gebrauch Packungsbeilage lesen.
Zum Einnehmen.

6. WARNHINWEIS, DASS DAS ARZNEIMITTEL FÜR KINDER UNZUGÄNGLICH AUFZUBEWAHREN IST

Arzneimittel für Kinder unzugänglich aufbewahren.

7. WEITERE WARNHINWEISE, FALLS ERFORDERLICH

Nicht das Trockenmittel verschlucken.

8. VERFALLDATUM

Karton:

Verwendbar bis

Flasche:

EXP

9. BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE AUFBEWAHRUNG

Die Flasche fest verschlossen halten, um den Inhalt vor Feuchtigkeit zu schützen.

10. GEGEBENENFALLS BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE BESEITIGUNG VON NICHT VERWENDETEM ARZNEIMITTEL ODER DAVON STAMMENDEN ABFALLMATERIALIEN

Nicht verwendetes Arzneimittel oder Abfallmaterial ist entsprechend den nationalen Anforderungen zu beseitigen.

11. NAME UND ANSCHRIFT DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS

PIERRE FABRE MEDICAMENT
Les Cauquillous
81500 Lavaur
Frankreich

12. ZULASSUNGSNUMMER

EU/1/18/1311/001

13. CHARGENBEZEICHNUNG

Karton:

Ch.-B.

Flasche:

Lot

14. VERKAUFSABGRENZUNG

15. HINWEISE FÜR DEN GEBRAUCH

16. ANGABEN IN BLINDENSCHRIFT

nerlynx 40 mg

17. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – 2D-BARCODE

Karton:

2D-Barcode mit individuellem Erkennungsmerkmal

18. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – VOM MENSCHEN LESBARES FORMAT

Karton:

PC:

SN:

NN:

B. PACKUNGSBEILAGE

Gebrauchsinformation: Information für Patienten

Nerlynx 40 mg Filmtabletten

Neratinib

▼ Dieses Arzneimittel unterliegt einer zusätzlichen Überwachung. Dies ermöglicht eine schnelle Identifizierung neuer Erkenntnisse über die Sicherheit. Sie können dabei helfen, indem Sie jede auftretende Nebenwirkung melden. Hinweise zur Meldung von Nebenwirkungen, siehe Ende Abschnitt 4.

Lesen Sie die gesamte Packungsbeilage sorgfältig durch, bevor Sie mit der Einnahme dieses Arzneimittels beginnen, denn sie enthält wichtige Informationen.

- Heben Sie die Packungsbeilage auf. Vielleicht möchten Sie diese später nochmals lesen.
- Wenn Sie weitere Fragen haben, wenden Sie sich an Ihren Arzt oder Apotheker.
- Dieses Arzneimittel wurde Ihnen persönlich verschrieben. Geben Sie es nicht an Dritte weiter. Es kann anderen Menschen schaden, auch wenn diese die gleichen Beschwerden haben wie Sie.
- Wenn Sie Nebenwirkungen bemerken, wenden Sie sich an Ihren Arzt oder Apotheker. Dies gilt auch für Nebenwirkungen, die nicht in dieser Packungsbeilage angegeben sind. Siehe Abschnitt 4.

Was in dieser Packungsbeilage steht

1. Was ist Nerlynx und wofür wird es angewendet?
2. Was sollten Sie vor der Einnahme von Nerlynx beachten?
3. Wie ist Nerlynx einzunehmen?
4. Welche Nebenwirkungen sind möglich?
5. Wie ist Nerlynx aufzubewahren?
6. Inhalt der Packung und weitere Informationen

1. Was ist Nerlynx und wofür wird es angewendet?

Was ist Nerlynx?

Nerlynx enthält den Wirkstoff „Neratinib“. Er gehört zu einer Gruppe von Arzneimitteln, die „Tyrosinkinasehemmer“ genannt werden und zur Blockierung von Krebszellen und Behandlung von Brustkrebs eingesetzt werden.

Wofür wird Nerlynx angewendet?

Nerlynx wird für Patienten mit Brustkrebs in der Frühphase verwendet, welche

- Positiv in Bezug auf den Hormonrezeptor (HR-positiv) und positiv in Bezug auf den humanen epidermalen Wachstumsfaktorrezeptor 2 (HER2-positiv) sind und
- zuvor mit einem anderen Arzneimittel mit der Bezeichnung „Trastuzumab“ behandelt wurden.

Der „HER2-Rezeptor“ ist ein Eiweiß, das auf der Oberfläche von Körperzellen zu finden ist. Er hilft dabei, das Wachstum gesunder Brustzellen zu steuern. Bei HER2-positivem Brustkrebs ist auf der Oberfläche der Krebszellen eine große Menge an HER2-Rezeptoren vorhanden. Dies führt dazu, dass sich die Krebszellen schneller teilen und wachsen.

„Hormonrezeptoren“ sind ebenfalls Eiweiße, die in den Zellen bestimmter Gewebe exprimiert werden. Östrogene und Progesteron binden an diese Eiweiße und regulieren die Zellaktivität. Bei

Hormonrezeptor-positivem Brustkrebs können Tumorzellteilung und -wachstum durch Östrogene und / oder Progesteron verstärkt werden.

Bevor Nerlynx angewendet wird, muss getestet werden, ob Ihr Krebs HR-positiv und HER2-positiv ist. Sie müssen außerdem zuvor mit Trastuzumab behandelt worden sein.

Wie wirkt Nerlynx?

Nerlynx blockiert die HER2-Rezeptoren auf den Krebszellen. Dies trägt dazu bei, die Teilung und das Wachstum der Zellen zu stoppen.

2. Was sollten Sie vor der Einnahme von Nerlynx beachten?

Nerlynx darf nicht eingenommen werden,

- wenn Sie allergisch gegen Neratinib oder einen der in Abschnitt 6 genannten sonstigen Bestandteile dieses Arzneimittels sind.
- wenn Sie schwere Leberprobleme haben.
- wenn Sie Rifampicin (ein Arzneimittel gegen Tuberkulose) einnehmen.
- wenn Sie Carbamazepin oder Phenytoin (Arzneimittel gegen Krampfanfälle) einnehmen.
- wenn Sie Johanniskraut (ein pflanzliches Präparat gegen Depression) einnehmen.

Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen

Bitte sprechen Sie mit Ihrem Arzt oder Apotheker, bevor Sie Nerlynx einnehmen.

Wenn Sie mit der Einnahme von Nerlynx beginnen, müssen Sie gleichzeitig ein Medikament gegen Durchfall einnehmen.

Nerlynx kann zu Beginn der Behandlung Durchfall hervorrufen. Sie sollten ein Medikament gegen Durchfall einnehmen, damit Sie keinen schweren Durchfall bekommen und ein zu starker Flüssigkeitsverlust während der Nerlynx-Behandlung vermieden wird.

Tests und Überprüfungen auf Leberprobleme

Nerlynx kann Veränderungen der Leberfunktion hervorrufen, welche anhand von Bluttests erkennbar sind. Ihr Arzt wird vor und während Ihrer Behandlung mit Nerlynx Bluttests durchführen. Ihr Arzt wird Ihre Behandlung mit Nerlynx abbrechen, wenn Ihre Lebertests schwere Probleme aufzeigen.

Kinder und Jugendliche

Nicht bei Kindern im Alter von unter 18 Jahren anwenden. Es wurden keine Studien zur Sicherheit und Wirksamkeit von Nerlynx in dieser Altersgruppe durchgeführt.

Einnahme von Nerlynx zusammen mit anderen Arzneimitteln

Informieren Sie Ihren Arzt oder Apotheker, wenn Sie andere Arzneimittel einnehmen, kürzlich andere Arzneimittel eingenommen haben oder beabsichtigen, andere Arzneimittel einzunehmen. Der Grund dafür ist, dass Nerlynx die Wirksamkeit anderer Arzneimittel beeinflussen kann. Einige andere Arzneimittel beeinflussen außerdem die Wirkung von Nerlynx.

Informieren Sie insbesondere dann Ihren Arzt oder Apotheker, wenn Sie eines der folgenden Arzneimittel einnehmen:

- Rifampicin – ein Arzneimittel gegen Tuberkulose (TB)
- Carbamazepin, Phenobarbital oder Phenytoin – Arzneimittel gegen Krampfanfälle
- Johanniskraut – ein pflanzliches Präparat gegen Depression
- Ketoconazol, Voriconazol, Itraconazol oder Fluconazol – Arzneimittel gegen Pilzinfektionen

- Erythromycin oder Clarithromycin – Arzneimittel gegen bakterielle Infektionen
- Proteasehemmer – Arzneimittel gegen Viren
- Nefazodon – ein Arzneimittel gegen Depression
- Diltiazem oder Verapamil – Arzneimittel gegen hohen Blutdruck und Schmerzen im Brustkorb
- Dabigatran oder Digoxin – Arzneimittel gegen Herzprobleme
- Rosuvastatin – ein Arzneimittel zur Behandlung von hohem Cholesterinspiegel im Blut
- Irinotecan – ein Arzneimittel, das bei Darmkrebs eingesetzt wird
- Sulfasalazin – ein entzündungshemmendes Arzneimittel für den Darm
- Arzneimittel zur Behandlung von Magenbeschwerden, wie:
 - Lansoprazol, Omeprazol oder ähnliche Arzneimittel, die als „Protonenpumpenhemmer“ bzw. PPIs bezeichnet werden, werden nicht empfohlen.
 - Ranitidin, Cimetidin oder ähnliche Arzneimittel, die als „H₂-Rezeptorantagonisten“ bezeichnet werden. Die Einnahme von Neratinib sollte 10 Stunden nach der Einnahme des H₂-Rezeptor-Antagonisten und mindestens 2 Stunden vor der nächsten Einnahme des H₂-Rezeptor-Antagonisten erfolgen.
 - Antazida – zwischen der Dosis dieser Arzneimittel und der Einnahme von Nerlynx sollten mindestens 3 Stunden liegen.

Wenn einer der oben genannten Umstände auf Sie zutrifft (oder Sie nicht sicher sind), sprechen Sie vor der Einnahme von Nerlynx mit Ihrem Arzt oder Apotheker.

Einnahme von Nerlynx zusammen mit Nahrungsmitteln und Getränken

Nehmen Sie während der Anwendung von Nerlynx keine Grapefruit oder Granatapfel zu sich. Essen Sie keine Grapefruit oder Granatapfel, trinken Sie keinen Grapefruit- oder Granatapfel-Saft und nehmen Sie keine Nahrungsergänzungsmittel ein, die Grapefruit oder Granatapfel enthalten könnten. Der Grund dafür ist, dass diese Früchte die Wirkung von Nerlynx beeinflussen können.

Schwangerschaft

Wenn Sie schwanger sind, wird der Arzt den potenziellen Nutzen für Sie und das potenzielle Risiko für den Fötus beurteilen, bevor Sie dieses Arzneimittel erhalten. Wenn Sie während der Einnahme dieses Arzneimittels schwanger werden, wird der Arzt den potenziellen Nutzen einer weiteren Behandlung für Sie und das potenzielle Risiko für den Fötus beurteilen.

Verhütung

Frauen im gebärfähigen Alter müssen eine wirksame Empfängnisverhütungsmethode, einschließlich Barrieremethode, anwenden:

- während sie Nerlynx einnehmen und
- für einen Monat nach Behandlungsende.

Männer müssen eine wirksame Barrieremethode zur Empfängnisverhütung verwenden, wie z. B. ein Kondom:

- während sie Nerlynx einnehmen und
- für drei Monate nach Behandlungsende.

Stillzeit

Wenn Sie stillen oder beabsichtigen zu stillen, sprechen Sie mit Ihrem Arzt, bevor Sie Nerlynx einnehmen, da kleine Mengen des Wirkstoffes in Ihre Muttermilch übergehen können. Ihr Arzt wird den Nutzen und die Risiken der Einnahme von Nerlynx während dieser Zeit mit Ihnen besprechen.

Verkehrstüchtigkeit und Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen

Nerlynx hat einen geringen oder moderaten Einfluss auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen. Die Nebenwirkungen von Nerlynx (z. B. Flüssigkeitsverlust und Benommenheit aufgrund von Durchfall, Erschöpfung und Ohnmacht) können die Ausführung von Aufgaben beeinträchtigen, die Urteilsvermögen, motorische und kognitive Fähigkeiten erfordern.

3. Wie ist Nerlynx einzunehmen?

Nehmen Sie dieses Arzneimittel immer genau nach Anweisung Ihres Arztes ein. Fragen Sie bei Ihrem Arzt oder Apotheker nach, wenn Sie sich nicht sicher sind.

Wie viel Nerlynx ist einzunehmen?

Die empfohlene Dosis von Nerlynx ist 6 Tabletten einmal täglich (insgesamt 240 mg).

- Nehmen Sie die Tabletten zusammen mit Nahrung ein. Die Tabletten sollten nicht zerstoßen oder aufgelöst werden. Schlucken Sie nicht das Trockenmittel.
- Nehmen Sie alle Tabletten mit Wasser und etwa zur selben Tageszeit, vorzugsweise morgens, ein.

Die Behandlungsdauer beträgt ein Jahr.

Wenn Sie mit der Einnahme von Nerlynx beginnen, müssen Sie gleichzeitig ein Medikament gegen Durchfall einnehmen.

Nerlynx kann zu Beginn der Behandlung Durchfall hervorrufen, wenn kein Medikament zur Vorbeugung oder Verminderung des Durchfalls eingenommen wird. Durchfall tritt gewöhnlich zu Beginn der Behandlung mit Nerlynx auf und kann schwerwiegend sein, sodass es zu Dehydratation kommt.

- Beginnen Sie mit der Einnahme des Medikaments gegen Durchfall, wenn Sie die erste Dosis Nerlynx einnehmen.
- Ihr Arzt wird Ihnen erklären, wie das Medikament gegen Durchfall eingenommen werden muss.
- Nehmen Sie das Medikament gegen Durchfall während der ersten ein bis zwei Monate der Nerlynx-Behandlung ein. Ihr Arzt wird Ihnen mitteilen, ob Sie das Medikament gegen Durchfall nach den ersten zwei Monaten weiter einnehmen müssen, um Ihren Durchfall zu behandeln.
- Ihr Arzt wird Ihnen außerdem mitteilen, ob Sie die Nerlynx-Dosis aufgrund des Durchfalls ändern müssen.

Wenn Sie eine größere Menge von Nerlynx eingenommen haben, als Sie sollten, kontaktieren Sie umgehend einen Arzt oder ein Krankenhaus. Nehmen Sie die Verpackung des Arzneimittels mit.

Wenn Sie eine größere Menge von Nerlynx eingenommen haben, als Sie sollten, können unter anderem folgende Nebenwirkungen auftreten: Durchfall, Übelkeit, Erbrechen und Flüssigkeitsverlust.

Wenn Sie die Einnahme von Nerlynx vergessen haben

- Wenn Sie eine Dosis vergessen haben, warten Sie bis zum nächsten Tag, bevor Sie die nächste Dosis einnehmen.
- Nehmen Sie nicht die doppelte Menge ein, wenn Sie die vorherige Einnahme vergessen haben.

Wenn Sie die Einnahme von Nerlynx abbrechen

- Brechen Sie die Einnahme von Nerlynx nicht ohne Rücksprache mit Ihrem Arzt ab.

Wenn Sie weitere Fragen zur Einnahme dieses Arzneimittels haben, wenden Sie sich an Ihren Arzt

oder Apotheker.

4. Welche Nebenwirkungen sind möglich?

Wie alle Arzneimittel kann auch dieses Arzneimittel Nebenwirkungen haben, die aber nicht bei jedem auftreten müssen. Folgende Nebenwirkungen können bei Einnahme dieses Arzneimittels auftreten:

Durchfall

Nerlynx kann zu Beginn der Behandlung Durchfall hervorrufen, wenn keine Medikamente zur Vorbeugung oder Verminderung des Durchfalls eingenommen werden. Es kann sich dabei um schweren Durchfall handeln, der mit Flüssigkeitsverlust einhergehen kann. In Abschnitt 3 finden Sie weitere Informationen zum Medikament gegen Durchfall, das Sie zusammen mit Nerlynx einnehmen müssen.

Bitte sprechen Sie mit Ihrem Arzt, wenn

- Sie Durchfall haben, der nicht aufhört – der Arzt kann Sie in Bezug auf die Behandlung Ihres Durchfalls beraten;
- Sie aufgrund des Durchfalls Schwindelgefühle haben oder sich schwach fühlen – alternativ können Sie umgehend ein Krankenhaus aufsuchen.

Leberprobleme

Nerlynx kann Änderungen der Leberfunktion hervorrufen, welche anhand von Bluttests erkennbar sind. Es können Anzeichen oder Symptome von Leberstörungen (z. B. gelbe Haut und/oder Augen, dunkler Urin oder Stuhl mit heller Färbung) vorhanden sein oder auch nicht. Ihr Arzt wird vor und während Ihrer Behandlung mit Nerlynx Bluttests durchführen. Ihr Arzt wird Ihre Behandlung mit Nerlynx abbrechen, wenn Ihre Lebertests schwere Probleme aufzeigen.

Andere Nebenwirkungen

Informieren Sie Ihren Arzt oder Apotheker, wenn Sie eine der folgenden Nebenwirkungen bemerken:

Sehr häufig: kann mehr als 1 von 10 Behandelten betreffen

- Durchfall
- Bauchschmerzen, Erbrechen, Übelkeit, Appetitlosigkeit
- Mundtrockenheit oder -entzündung, einschließlich Blasen oder Mundgeschwüre
- Hautausschlag
- Muskelspasmen bzw. Krämpfe
- Starke Müdigkeit

Häufig: kann bis zu 1 von 10 Behandelten betreffen

- brennendes Gefühl beim Urinieren und häufiger, starker Harndrang (mögliche Symptome einer Harnwegsinfektion)
- Flüssigkeitsverlust
- Ohnmacht
- Nasenbluten
- leichte Magenbeschwerden
- Mundtrockenheit
- veränderte Werte in Leber-Bluttests
- Probleme mit den Nägeln, einschließlich Brüchigkeit oder Farbänderung der Nägel
- trockene Haut, einschließlich brüchiger Haut

- Änderungen beim Nierenfunktionstest
- Gewichtsverlust

Gelegentlich: kann bis zu 1 von 100 Behandelten betreffen

- Nierenversagen
- Veränderte Werte in Leber-Bluttests (d. h. erhöhtes Bilirubin im Blut)

Informieren Sie Ihren Arzt oder Apotheker, wenn Sie eine der oben genannten Nebenwirkungen bemerken.

Meldung von Nebenwirkungen

Wenn Sie Nebenwirkungen bemerken, wenden Sie sich an Ihren Arzt oder Apotheker. Dies gilt auch für Nebenwirkungen, die nicht in dieser Packungsbeilage angegeben sind. Sie können Nebenwirkungen auch direkt über **das in Anhang V aufgeführte nationale Meldesystem anzeigen**. Indem Sie Nebenwirkungen melden, können Sie dazu beitragen, dass mehr Informationen über die Sicherheit dieses Arzneimittels zur Verfügung gestellt werden.

5. Wie ist Nerlynx aufzubewahren?

Bewahren Sie dieses Arzneimittel für Kinder unzugänglich auf.

Sie dürfen dieses Arzneimittel nach dem auf der Flasche und dem Umkarton nach „verwendbar bis (EXP)“ angegebenen Verfalldatum nicht mehr verwenden. Das Verfalldatum bezieht sich auf den letzten Tag des Monats.

Halten Sie die Flasche fest verschlossen, um den Inhalt vor Feuchtigkeit zu schützen.

Für dieses Arzneimittel sind keine besonderen Bedingungen in Bezug auf die Lagertemperatur erforderlich.

Verwenden Sie Nerlynx nicht, wenn Sie Anzeichen von Beschädigung oder Manipulation der Verpackung feststellen (z. B. Beschädigung der inneren Versiegelung).

Entsorgen Sie Arzneimittel nicht im Abwasser oder Haushaltsabfall. Fragen Sie Ihren Apotheker, wie das Arzneimittel zu entsorgen ist, wenn Sie es nicht mehr verwenden. Sie tragen damit zum Schutz der Umwelt bei.

6. Inhalt der Packung und weitere Informationen

Was Nerlynx enthält

- Der Wirkstoff ist: Neratinib. Jede Filmtablette enthält Neratinibmaleat in einer Menge, die 40 mg Neratinib entspricht.
- Die sonstigen Bestandteile sind:
 - Tablettenkern: Mannitol (E421), mikrokristalline Cellulose, Crospovidon, Povidon, hochdisperses Siliciumdioxid, Magnesiumstearat
 - Tablettenüberzug: Poly(vinylalkohol), Titandioxid (E171), Macrogol, Talkum, Eisen(III)-oxid (E172)

Wie Nerlynx aussieht und Inhalt der Packung

Die Filmtabletten sind rot und oval mit der Aufprägung „W104“ auf einer Seite und glatt auf der anderen Seite.

Nerlynx-Filmtabletten sind in einer weißen, runden Flasche aus hochdichtem Polyethylen (HDPE) mit kindergesichertem Polypropylenverschluss und innerer, manipulationsgesicherter Induktionsfolienversiegelung verpackt. Jede Flasche enthält 180 Filmtabletten.

Ein HDPE-Trockenmittelbehälter mit 1 g Kieselsäuregel ist zusammen mit den Tabletten in jeder Flasche enthalten. Schlucken Sie nicht das Trockenmittel.

Pharmazeutischer Unternehmer

PIERRE FABRE MEDICAMENT

Les Cauquillous

81500 Lavalur

Frankreich

Hersteller

Pierre Fabre Médicament Production – Cahors

Site de Cahors

Le Payrat

46000 Cahors

Frankreich

Diese Packungsbeilage wurde zuletzt überarbeitet im {MM.JJJJ}.

Weitere Informationsquellen

Ausführliche Informationen zu diesem Arzneimittel sind auf den Internetseiten der Europäischen Arzneimittel-Agentur <http://www.ema.europa.eu/> verfügbar.

Anhang IV

Wissenschaftliche Schlussfolgerungen und Gründe für die Änderung der Bedingungen der Genehmigung(en) für das Inverkehrbringen

Wissenschaftliche Schlussfolgerungen

Der CHMP ist unter Berücksichtigung des PRAC-Beurteilungsberichts zum PSUR/zu den PSURs für Neratinib zu den folgenden wissenschaftlichen Schlussfolgerungen gelangt:

In Anbetracht der verfügbaren Daten über ein erhöhtes Synkopenrisiko aus klinischen Studien und Spontanberichten, die in einigen Fällen einen engen zeitlichen Zusammenhang aufweisen, und in Anbetracht eines plausiblen Wirkmechanismus hält der PRAC einen kausalen Zusammenhang zwischen Neratinib und Synkopen zumindest für möglich. Der PRAC kam zu dem Schluss, dass die Produktinformationen für Neratinib-haltige Arzneimittel entsprechend geändert werden sollten.

Der CHMP stimmt den wissenschaftlichen Schlussfolgerungen des PRAC zu.

Gründe für die Änderung der Bedingungen der Genehmigung(en) für das Inverkehrbringen

Der CHMP ist auf der Grundlage der wissenschaftlichen Schlussfolgerungen für Neratinib der Auffassung, dass das Nutzen-Risiko-Verhältnis des Arzneimittels/der Arzneimittel, das/die Neratinib enthält/enthalten, vorbehaltlich der vorgeschlagenen Änderungen der Produktinformation, unverändert ist.

Der CHMP empfiehlt, die Bedingungen der Genehmigung(en) für das Inverkehrbringen zu ändern.