

VEDLEGG I
PREPARATOMTALE

1. LEGEMIDLETS NAVN

Nerlynx 40 mg filmdrasjerte tabletter

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSETNING

Hver filmdrasjert tablett inneholder neratinibmaleat som tilsvarer 40 mg neratinib.

For fullstendig liste over hjelpestoffer, se pkt. 6.1.

3. LEGEMIDDELFORM

Tablett, filmdrasjert.

Ovale, røde filmdrasjerte tabletter med «W104» trykket på én side. Tablettene er 10,5 mm x 4,3 mm med en tykkelse på 3,1 mm.

4. KLINISKE OPPLYSNINGER

4.1 Indikasjon

Nerlynx er indisert for forlenget tilleggsbehandling av voksne pasienter i tidlig stadium av hormonreseptorpositiv HER2-overuttrykt/forsterket brystkreft, som fullførte tilleggsbehandling med trastuzumab for mindre enn ett år siden.

4.2 Dosering og administrasjonsmåte

Behandling med Nerlynx skal kun innledes og overvåkes av en lege som har erfaring innen administrering av kreftlegemidler.

Dosering

Anbefalt dose av Nerlynx er 240 mg (seks 40 mg tabletter) tatt oralt én gang daglig kontinuerlig i ett år. Nerlynx skal tas sammen med mat, fortrinnsvis om morgenen. Pasienter bør starte behandling i løpet av 1 år etter avsluttet behandling med trastuzumab.

Doseendringer ved bivirkninger

Doseendring av Nerlynx anbefales basert på individuell sikkerhet og toleranse. Håndtering av noen bivirkninger kan kreve å avbryte dosen og/eller redusere dosen som vist i tabellene 1, 2, 3, og 4.

Nerlynx bør seponeres:

- for pasienter som ikke har opplevd forbedring til grad 0–1 fra behandlingsrelatert toksisitet
- for toksisiteter som fører til behandlingsforsinkelse > 3 uker
- for pasienter som ikke tolererer 120 mg daglig

Andre kliniske situasjoner kan føre til dosejusteringer som klinisk indisert (f.eks. intolerabel toksisitet, vedvarende bivirkninger av grad 2, osv.).

Tabell 1: Nerlynx doseendringer ved bivirkninger

Dosenivå	Dose med Nerlynx
Anbefalt startdose	240 mg daglig

Første dosereduksjon	200 mg daglig
Andre dosereduksjon	160 mg daglig
Tredje dosereduksjon	120 mg daglig

Tabell 2: Nerlynx doseendringer og håndtering ved generelle toksisiteter*

Alvorlighetsgrad av toksisitet †	Handling
Grad 3	Stans behandling med Nerlynx inntil forbedring til grad ≤ 1 eller baseline i løpet av 3 uker etter avsluttet behandling. Gjenoppta deretter behandling med Nerlynx med neste lavere dosenivå. Dersom grad 3-toksisitet ikke forbedres i løpet av 3 uker, seponer Nerlynx på permanent basis.
Grad 4	Seponer Nerlynx på permanent basis

* Se tabell 3 og 4 under for håndtering av diaré og hepatotoksisitet

† I henhold til CTCAE v4.0

Doseendringer ved diaré

Behandling av diaré krever korrekt bruk av legemiddel mot diaré, endringer i diett, og tilpassede doseendringer av Nerlynx. Retningslinjer for dosejustering av Nerlynx i forbindelse med diaré er presentert i tabell 3.

Tabell 3: Doseendringer ved diaré

Alvorlighetsgrad av diaré*	Handling
• Diaré grad 1 [økning på < 4 avføringer per dag over baseline] • Diaré grad 2 [økning på $4 - 6$ avføringer per dag over baseline] som varer mer enn < 5 dager • Diaré grad 3 [økning på ≥ 7 avføringer per dag over baseline; inkontinens; sykehusinnleggelse er indisert, begrensende for daglig aktivitet i hverdagen] som varer i ≤ 2 dager	• Tilpasse behandlingen mot diaré • Endringer i diett • Oppretthold et væskeinntak på ~ 2 l/dag for å unngå dehydrering • Når hendelsen bedres til grad ≤ 1 eller baseline, vurder å starte profylakse med anti-diarélegemiddel igjen, og om nødvendig ved hver påfølgende administrering av Nerlynx (se pkt. 4.4).

Alvorlighetsgrad av diaré*	Handling
• Enhver grad med kompliserende faktorer† • Diaré grad 2 som varer 5 dager eller mer‡ • Diaré grad 3 som varer mellom 2 dager og 3 uker‡	• Avbryt behandling med Nerlynx • Endringer i diett • Oppretthold et væskeinntak på ~2 l/dag for å unngå dehydrering • Dersom diaréen bedres til grad ≤ 1 på en uke eller mindre, start Nerlynx igjen med samme dose. • Dersom diaréen bedres til grad ≤ 1 etter mer enn en uke, start Nerlynx igjen med redusert dose (se tabell 1). • Når hendelsen bedres til grad ≤ 1 eller baseline, vurder å starte profylakse med anti-diarélegemiddel igjen, om nødvendig ved hver påfølgende administrering av Nerlynx (se pkt. 4.4). • Dersom diaré grad 3 vedvarer lenger enn 3 uker, seponer Nerlynx permanent.
• Diaré grad 4 [livstruende konsekvenser, akutt intervensjon nødvendig]	• Seponer behandlingen med Nerlynx permanent
• Diaré er grad 2 eller høyere ved 120 mg daglig	• Seponer behandlingen med Nerlynx permanent

* I henhold til CTCAE v4.0

† Kompliserende faktorer omfatter dehydrering, feber, hypotensjon, nyresvikt eller nøyttropeni grad 3 eller grad 4

‡ Til tross for optimal medisinsk behandling

Doseendringer ved hepatotoksisitet

Retningslinjer for dosejustering av Nerlynx i tilfelle levertoksisitet er vist i tabell 4 (se pkt. 4.4).

Tabell 4: Doseendringer ved hepatotoksisitet

Alvorlighetsgrad av hepatotoksisitet*	Handling
• Grad 3 ALAT ($> 5\text{-}20 \times \text{ULN}$) ELLER • Bilirubin grad 3 ($> 3\text{-}10 \times \text{ULN}$)	• Stans Nerlynx til forbedring til grad ≤ 1 • Vurder alternative årsaker • Gjenoppta Nerlynx med neste lavere dosenivå dersom forbedring til grad ≤ 1 i løpet av 3 uker. Dersom grad 3 ALAT eller bilirubin grad 3 inntreffer på nytt tross dosereduksjon, seponer Nerlynx permanent. • Dersom levertoksisitet grad 3 vedvarer lenger enn 3 uker, seponer Nerlynx permanent
• Grad 4 ALAT ($> 20 \times \text{ULN}$) ELLER • Bilirubin grad 4 ($> 10 \times \text{ULN}$)	• Seponer behandlingen med Nerlynx permanent • Vurder alternative årsaker

ULN = Øvre normalgrense; ALAT = Alaninaminotransferase

* I henhold til CTCAE v4.0

Uteblitt dose

Glemte doser skal ikke erstattes og behandlingen skal gjenopptas med neste planlagte daglige dose (se pkt. 4.9).

Grapefrukt og granateple

Samtidig administrering av neratinib med grapefrukt og granateple eller grapefrukt-/granateplejuice anbefales ikke (se pkt. 4.4 og 4.5).

Bruk av CYP3A4/P-gp-hemmere

Dersom hemmer ikke kan unngås, reduser dosen med Nerlynx:

- til 40 mg (én 40 mg tablett) én gang daglig med en sterk CYP3A4/P-gp-hemmer.
- til 40 mg (én tablett) én gang daglig med en moderat CYP3A4/P-gp-hemmer. Dersom legemidlet tolereres godt, økes dosen til 80 mg i minst 1 uke, deretter til 120 mg i minst 1 uke og til 160 mg som maksimal daglig dose. Pasienten bør overvåkes nøye, spesielt GI-effekter, inkludert diaré og levertoksisitet.

Etter seponering av en sterk eller moderat CYP3A4/P-gp-hemmer, gjenoppta tidligere dose med 240 mg Nerlynx (se pkt. 4.4, 4.5 og 5.2).

H₂-reseptorantagonister og antacida

Dersom H₂-reseptorantagonister brukes, bør Nerlynx tas minst 2 timer før eller 10 timer etter inntaket av H₂-reseptorantagonisten. Dosering av Nerlynx og antacida bør atskilles med minst 3 timer (se pkt. 4.4, 4.5 og 5.2).

Spesielle populasjoner

Pasienter med nedsatt nyrefunksjon

Ingen dosejustering er nødvendig hos pasienter med lett til moderat nedsatt nyrefunksjon. Nerlynx har ikke blitt undersøkt hos pasienter med alvorlig nedsatt nyrefunksjon, inkludert pasienter som får dialysebehandling. Behandling av pasienter med alvorlig nedsatt nyrefunksjon eller som får dialysebehandling anbefales ikke (se pkt. 5.2).

Pasienter med nedsatt leverfunksjon

Hos pasienter med lett eller moderat nedsatt leverfunksjon (Child-Pugh A og Child-Pugh B) er det ikke nødvendig med dosejustering (se pkt. 5.2).

Eldre

Ingen dosejustering er påkrevet. Det foreligger ingen data hos pasienter ≥ 85 år.

Pediatrisk populasjon

Det er ikke relevant å bruke Nerlynx i den pediatriske populasjonen ved indikasjon på brystkreft.

Administrasjonsmåte

Nerlynx er til oral bruk. Tablettene skal svelges hele, fortrinnsvis med vann, og må ikke knuses eller løses opp. Tablettene bør tas sammen med mat, fortrinnsvis om morgenen (se pkt. 5.2).

4.3 Kontraindikasjoner

Overfølsomhet overfor virkestoffet eller overfor noen av hjelpestoffene listet opp i pkt. 6.1.

Samtidig administrering av følgende legemidler som er sterke induktorer av CYP3A4/P-gp-isoformen av cytokrom P450, som (se pkt. 4.5 og 5.2):

- karbamazepin, fenytoin (antiepileptika)
- johannesurt (*Hypericum perforatum*) (urtepreparater)
- rifampicin (antimykobakteriell)

Alvorlig nedsatt leverfunksjon (Child-Pugh C) (se pkt. 5.2).

4.4 Advarsler og forsiktighetsregler

Diaré

Diaré er blitt rapportert under behandling med Nerlynx (se pkt. 4.2 og 4.8). Diaréen kan være alvorlig og forbundet med dehydrering.

Diaré oppstår vanligvis tidlig i løpet av den første eller andre uken med Nerlynx, og kan være tilbakevendende.

Pasienter bør instrueres til å starte profylaktisk behandling med legemiddel mot diaré sammen med den første dosen av Nerlynx, og opprettholde regelmessig dosering av legemidlet mot diaré i løpet av de første 1–2 månedene av behandlingen med Nerlynx, titrert til 1–2 tarmbevegelser per dag.

Eldre

Eldre pasienter (≥ 65 år) har høyere risiko for nyreinsuffisiens og dehydrering, som kan være en komplikasjon av diaré, og disse pasientene må overvåkes nøye.

Pasienter med en signifikant kronisk gastrointestinal lidelse

Pasienter med en signifikant kronisk gastrointestinal lidelse med diaré som et hovedsymptom var ikke inkludert i den pivotale studien, og må overvåkes nøye.

Nedsatt nyrefunksjon

Pasienter med nedsatt nyrefunksjon har høyere risiko for komplikasjoner fra dehydrering dersom de får diaré, og disse pasientene må overvåkes nøye (se pkt. 4.2 og 5.2).

Leverfunksjon

Hepatotoksisitet er rapportert hos pasienter behandlet med Nerlynx. Leverfunksjonstester inkludert alaninaminotransferase (ALAT), aspartataminotransferase (ASAT) og total bilirubin bør overvåkes 1. uke, deretter månedlig i de første 3 månedene og deretter hver 6. uke under behandling eller som klinisk indisert (se pkt. 4.2)

Pasienter som opplever diaré $\geq$ grad 3 som krever intravenøs væskebehandling, eller tegn eller symptomer på hepatotoksisitet, som forverring av fatigue, kvalme, oppkast, gulsott, smerte eller ømhet i øvre høyre kvadrant, feber, utslett eller eosinofili, bør undersøkes for endringer i leverfunksjonstester. Fraksjonert bilirubin og protrombintid bør også beregnes ved evaluering av hepatotoksisitet.

Venstre ventrikkelfunksjon

Dysfunksjon av venstre ventrikkelfunksjon har vært assosiert med HER2-hemming. Nerlynx er ikke undersøkt hos pasienter med mindre enn den laveste grensen for normal venstre ventrikkels ejeksjonsfraksjon (LVEF) eller med betydelig hjertehistorie. Hos pasienter med kjent risiko for hjertesykdom, utføres hjerteovervåking, inkludert vurdering av LVEF, som klinisk indisert.

Protonpumpehemmere, H₂-reseptorantagonister og antacider

Behandlinger som øker gastrointestinal pH, kan svekke absorpsjonen av neratinib og dermed redusere systemisk eksponering. Samtidig administrering med protonpumpehemmere (PPI) anbefales ikke (se pkt. 4.5 og 5.2).

Ved H₂-reseptorantagonister eller antacida bør administreringsmetodene tilpasses (se pkt. 4.2, 4.5 og 5.2).

Graviditet

Neratinib kan føre til fosterskade når det administreres til gravide kvinner (se pkt. 4.6).

Hud- og underhudssykdommer

Nerlynx er assosiert med hud- og underhudssykdommer. Pasienter med symptomatiske hud- og underhudssykdommer skal overvåkes nøye (se pkt. 4.8).

Samtidig behandling med CYP3A4- og P-gp-hemmere

Samtidig behandling med sterke eller moderate CYP3A4- og P-gp-hemmere anbefales ikke på grunn av risikoen for økt eksponering av neratinib. Dersom hemmeren ikke kan unngås, bør dosen med Nerlynx justeres (se pkt. 4.2, 4.5 og 5.2).

Grapefrukt og granateple

Grapefrukt- og granateplejuice kan hemme CYP3A4 og/eller P-gp og bør unngås under behandling med Nerlynx (se pkt. 4.2 og 4.5).

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

Samtidig behandling med moderate CYP3A4- og P-gp-induktorer anbefales ikke, fordi det kan føre til tappt effekt av neratinib (se pkt. 4.5 og 5.2).

Samtidig behandling med P-gp-substrater

Pasienter som samtidig behandles med legemidler med et smalt terapeutisk vindu, der absorpsjonen involverer P-gp-transportører i gastrointestinaltrakten, bør overvåkes nøye (se pkt. 4.5 og 5.2).

4.5 Interaksjon med andre legemidler og andre former for interaksjon

Virkninger av andre legemidler på neratinib

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

CYP3A4/P-gp-induktorer

En klinisk studie har vist at samtidig bruk av sterke CYP3A4/P-gp-induktorer signifikant reduserte eksponering av neratinib. Samtidig bruk av neratinib med sterke CYP3A4/P-gp-induktorer er derfor kontraindisert (f.eks. sterke induktorer: fenytoin, karbamazepin, rifampicin eller urtepreparater som inneholder johannesurt (*Hypericum perforatum*)). Samtidig bruk av neratinib med moderate CYP3A4/P-gp-induktorer anbefales heller ikke, fordi det kan føre til tap av effekt (f.eks. moderate induktorer: bosentan, efavirenz, etravirin, fenobarbital, primidon og deksametason) (se pkt. 4.3 og 5.2).

CYP3A4/P-gp-hemmere

En klinisk studie og modellbaserte prediksjoner har vist at samtidig bruk av sterke eller moderate CYP3A4/P-gp-hemmere signifikant økte systemisk eksponering av neratinib. Samtidig bruk av neratinib med sterke og moderate CYP3A4/P-gp-hemmere anbefales derfor ikke (f.eks. sterke hemmere: atazanavir, indinavir, nefazodon, nelfinavir, ritonavir, sakinavir, lopinavir, ketokonazol, itraconazol, klaritromycin, troleandomycin, vorikonazol og kobicistat; moderate hemmere: ciprofloksacin, ciklosporin, diltiazem, flukonazol, erytromycin, fluvoksamin og verapamil). Dersom hemmeren ikke kan unngås, bør dosen med Nerlynx justeres (se pkt. 4.2, 4.4 og 5.2).

Grapefrukt og granateple eller grapefrukt-/granateplejuice kan også gi økt plasmakonsentrasjon av neratinib og bør unngås (se pkt. 4.2 og 4.4).

Protonpumpehemmere, H₂-reseptorantagonister og syrenøytraliserende midler

Oppløseligheten *in vitro* av neratinib er pH-avhengig. Samtidig behandling med substanser som øker gastrisk pH kan svekke absorpsjonen av neratinib og dermed redusere systemisk eksponering. Samtidig administrering med protonpumpehemmere (PPI) anbefales ikke (f.eks. omeprazol eller lansoprazol) (se pkt. 4.4 og 5.2).

Nerlynx bør tas minst 2 timer før eller 10 timer etter inntaket av H₂-reseptorantagonisten (se pkt. 4.2, 4.4 og 5.2).

Separer dosering av Nerlynx og syrenøytraliserende midler med minst 3 timer (se pkt. 4.2, 4.4 og 5.2).

Loperamid mot diaré

En klinisk studie har vist at det var ingen klinisk signifikante forskjeller i eksponeringen av personer overfor neratinib med eller uten samtidig dosering med loperamid (se pkt. 5.2).

Effekter av neratinib på andre legemidler

Hormonelle prevensjonsmidler

Det er på nåværende tidspunkt ikke kjent om Nerlynx reduserer effekten av hormonelle prevensjonsmidler med systemisk virkning. Kvinner som vanligvis bruker hormonelle prevensjonsmidler med systemisk virkning, bør derfor bruke en ekstra barrieremetode i tillegg (se pkt. 4.6).

P-glykoprotein efflukstransportør

In vitro-studier har vist at neratinib er en hemmer av P-glykoprotein (P-gp) efflukstransportører. Dette ble bekreftet i en klinisk studie som brukte digoksin som referansesubstrat, og som førte til en økning på 54 % og 32 % i henholdsvis $C_{\max}$ og AUC. Dette kan være klinisk relevant for pasienter som samtidig behandles med legemidler med et smalt terapeutisk vindu, med en absorpsjon som involverer P-gp-transportører i gastrointestinaltrakten (f.eks. digoksin, kolkisin, dabigatran, fenytoin, statiner, ciklosporin, everolimus, sirolimus og takrolimus). Disse bør overvåkes nøye (se pkt. 4.4 og 5.2).

Brystkrefresistensprotein efflukstransportør

In vitro-studier har vist at neratinib kan hemme brystkrefresistensprotein (BCRP) på intestinalnivå. En klinisk studie med BCRP-substrater har ikke blitt gjennomført. Ettersom samtidig administrering av neratinib med BCRP-substrater kan føre til økt eksponering, bør pasienter som behandles med BCRP-substrater (f.eks. rosuvastatin, sulfasalazin og irinotekan) overvåkes nøye (se pkt. 5.2).

4.6 Fertilitet, graviditet og amming

Kvinner i fertil alder / prevensjon hos kvinner og menn

Basert på funn hos dyr kan neratinib medføre fosterskader når det gis til gravide kvinner. Kvinner må unngå å bli gravide mens de tar Nerlynx og inntil 1 måned etter endt behandling. Kvinner i fertil alder må derfor bruke høyst effektive prevensjonsmetoder ved behandling med Nerlynx, og i 1 måned etter avsluttet behandling.

Det er på nåværende tidspunkt ikke kjent om neratinib kan redusere effektiviteten av hormonelle prevensjonsmidler med systemisk virkning, og kvinner som vanligvis bruker systemiske prevensjonsmidler bør derfor bruke en ekstra barrieremetode.

Menn bør bruke en barrieremetode for prevensjon i løpet av behandlingen og i 3 måneder etter at behandlingen er avsluttet.

Graviditet

Det er ingen data på bruk av Nerlynx hos gravide kvinner. Studier på dyr har vist embryoføtal dødelighet og morfologiske avvik hos fosteret (se pkt. 5.3). Potensiell risiko for mennesker er ukjent. Nerlynx skal ikke brukes under graviditet, hvis ikke den kliniske tilstanden til kvinnen gjør behandling med neratinib nødvendig.

Dersom neratinib brukes under graviditet, eller hvis pasienten blir gravid samtidig som hun behandles med Nerlynx, skal pasienten informeres om den potensielle faren for fosteret.

Amming

Det er ukjent om neratinib blir skilt ut i morsmelk hos mennesker. En risiko for nyfødte/spedbarn som ammes kan ikke utelukkes. Tatt i betraktning fordelene av amming for barnet og fordelene av behandling for moren, må det tas en beslutning om ammingen skal opphøre eller om behandlingen med Nerlynx skal avsluttes/avstås fra.

Fertilitet

Det har ikke blitt utført fertilitetsstudier hos kvinner eller menn.

Det ble ikke observert noen betydelige endringer i fertilitetsparametrene hos hann- og hunnrotter ved dosering opptil 12 mg/kg/dag (se pkt. 5.3).

4.7 Påvirkning av evnen til å kjøre bil og bruke maskiner

Nerlynx har liten påvirkning på evnen til å kjøre bil og bruke maskiner. Det er rapportert om bivirkninger som fatigue, svimmelhet, dehydrering og synkope med neratinib.

Pasientens kliniske tilstand skal tas i betraktning ved vurdering av pasientens evne til å utføre oppgaver som krever bedømmelse, motorikk, eller kognitive egenskaper.

4.8 Bivirkninger

Sammendrag av sikkerhetsprofilen

De hyppigst forekommende bivirkningene av hvilken som helst grad var diaré (93,6 %), kvalme (42,5 %), fatigue (27,3 %), oppkast (26,8 %), magesmerter (22,7 %), utslett (15,4 %), nedsatt appetitt (13,7 %), smerter i øvre del av magen (13,2 %), stomatitt (11,2 %) og muskelspasmer (10,0 %).

De hyppigst forekommende bivirkningene av grad 3–4 var diaré (grad 3; 36,9 % og grad 4; 0,2 %) og oppkast (grad 3; 3,4 % og grad 4; 0,1 %).

Alvorlige bivirkninger inkluderte diaré (1,9 %), oppkast (1,3 %), dehydrering (1,1 %), kvalme (0,5 %), forhøyet alaninaminotransferase (0,4 %), forhøyet aspartataminotransferase (0,4 %), magesmerter (0,3 %), fatigue (0,3 %) og nedsatt appetitt (0,2 %).

Bivirkningstabell

Tabellen under lister opp bivirkninger observert med neratinib basert på vurdering av samlede data fra 1710 pasienter.

MedDRAs database for klassifisering av frekvens og organklasser er blitt brukt for klassifisering av frekvens:

Svært vanlige $\geq 1/10$

Vanlige $\geq 1/100$ til $< 1/10$

Mindre vanlige $\geq 1/1000$ til $< 1/100$

Sjeldne $\geq 1/10\,000$ til $< 1/1000$

Svært sjeldne ($< 1/10\,000$)

Ikke kjent (frekvensen kan ikke anslås ut ifra tilgjengelige data).

Innenfor hver frekvensgruppering er bivirkningene presentert etter synkende alvorlighetsgrad.

Tabell 5: Bivirkninger av Nerlynx som monoterapi i studier ved brystkreft

Organklasser	Hyppighet	Bivirkninger
Infeksiøse og parasittære sykdommer	Vanlige	Urinveisinfeksjon
Stoffskifte- og ernæringsbetingede sykdommer	Svært vanlige	Nedsatt appetitt
	Vanlige	Dehydrering
Nevrologiske sykdommer	Vanlige	Synkope
Sykdommer i respirasjonsorganer, thorax og mediastinum	Vanlige	Epistakse (neseblødning)

Gastrointestinale sykdommer	Svært vanlige	Diaré, kvalme, oppkast, magesmerter, smerter øverst i magen, og stomatitt ¹
	Vanlige	Magedistensjon, tørr munn og dyspepsi
Sykdommer i lever og galleveier	Vanlige	Forhøyet alaninaminotransferase og aspartataminotransferase
	Mindre vanlige	Økt blodbilirubin
Hud- og underhudssykdommer	Svært vanlige	Utslett ²
	Vanlige	Neglesykdom ³ , hudfissurer og tørr hud
Sykdommer i muskler, bindevev og skjelett	Svært vanlige	Muskelkramper
Sykdommer i nyre og urinveier	Vanlige	Økt blodkreatinin
	Mindre vanlige	Nyresvikt
Generelle lidelser og reaksjoner på administrasjonsstedet	Svært vanlige	Fatigue
Undersøkelser	Vanlige	Vektnedgang

¹Inkluderer stomatitt, aftøs stomatitt, munnsår, blemmedannelse på oral slimhinne og slimhinnebetennelse.

²Inkludert utslett, erytematøst utslett, follikulært utslett, generalisert utslett, pruritisk utslett, og pustulært utslett.

³Inkluderer neglesykdom, paronyki, onykolyse, og neglemisfarging.

Beskrivelse av utvalgte bivirkninger

Diaré

Av de 1660 pasientene som ble behandlet med Nerlynx som monoterapi uten loperamidprofylakse, opplevde 94,6 % minst 1 episode av diaré. Diaré grad 3 ble rapportert hos 37,5 % av Nerlynx-pasienter, mens 0,2 % av pasientene hadde diaré som ble klassifisert som grad 4. Diaré førte til sykehusinnleggelse hos 1,9 % av Nerlynx-behandlede pasienter.

Diaré forekom hovedsakelig i løpet av den første måneden, med 83,6 % av pasientene som rapporterte denne toksisiteten i løpet av den første uken, 46,9 % i den andre uken, 40,2 % i den tredje uken og 43,2 % i den fjerde uken (median tid til start var 2 dager).

Median varighet av én enkelt episode med diaré av hvilken som helst grad var 2 dager. Median kumulativ varighet av diaréepisode uansett grad var 59 dager, og median kumulativ varighet av diaré grad 3 var 5 dager.

Diaré var også den vanligste bivirkningen som førte til avslutning av behandlingen. Totalt 14,4 % av pasientene som ble behandlet med Nerlynx uten loperamidprofylakse avsluttet behandlingen på grunn av diaré. Dosereduksjoner forekom hos 24,7 % av Nerlynx-behandlede pasienter.

Utslett

I Nerlynx-monoterapigruppen opplevde 16,7 % av pasientene utslett. Forekomsten av grad 1 og grad 2 var henholdsvis 13,3 % og 2,9 %, mens 0,4 % av pasientene behandlet med Nerlynx opplevde utslett grad 3.

Neglesykdom

I Nerlynx-monoterapigruppen opplevde 7,8 % av pasientene neglesykdom. Forekomsten av grad 1 og grad 2 var henholdsvis 6,2 % og 1,4 %, mens 0,2 % av Nerlynx-behandlede pasienter opplevde neglesykdom grad 3.

Både utslett og neglesykdom førte til at behandlingen ble avsluttet hos 0,6 % av de Nerlynx-behandlede pasientene.

Hepatotoksisitet

Leverassosierte bivirkninger i den pivotale fase III-studien ExteNET (3004) ble rapportert hyppigere i Nerlynx-armen sammenlignet med placeboarmen (12,4 % kontra 6,6 %), først og fremst på grunn av økninger i alaninaminotransferase (ALAT) (8,5 % kontra 3,2 %), aspartataminotransferase (ASAT) (7,4 % kontra 3,3 %) og alkalisk fosfatase i blod (2,1 % kontra 1,1 %). Bivirkninger av grad 3 ble rapportert hos henholdsvis 1,6 % kontra 0,5 % og bivirkninger av grad 4 ble rapportert hos henholdsvis 0,2 % kontra 0,1 %, av pasienter behandlet med Nerlynx og placebo. Grad 3 forhøyet ALAT ble rapportert hos 1,1 % kontra 0,2 %, og grad 4 forhøyet ALAT ble rapportert hos 0,2 % kontra 0,0 % av pasienter behandlet med Nerlynx kontra pasienter behandlet med placebo. Grad 3 forhøyet ASAT ble rapportert hos 0,5 % kontra 0,3 %, og grad 4 forhøyet ASAT ble rapportert hos 0,2 % kontra 0,0 %, hos Nerlynx-behandlede pasienter kontra placebobehandlede pasienter. Det var ingen bivirkninger av grad 3 eller 4 av økt blodbilirubin.

Andre spesielle populasjoner

Eldre

I den pivotale fase III-studien ExteNET (3004) var gjennomsnittlig alder 52 år i Nerlynx-armen, 1236 pasienter var < 65 år, 172 var ≥ 65 år, derav var 25 som var 75 år eller eldre.

Det var en høyere frekvens av behandlingsavslutning på grunn av bivirkninger i aldersgruppen ≥ 65 år enn i aldersgruppen < 65 år. I Nerlynx-armen var de respektive prosentandelene henholdsvis 44,8 % og 25,2 %.

Forekomsten av alvorlige bivirkninger i Nerlynx-armen i forhold til placeboarmen var 7,0 % kontra 5,7 % (< 65 år) og 9,9 % kontra 8,1 % (≥ 65 år). De alvorlige bivirkningene som hyppigst ble rapportert i aldersgruppen ≥ 65 år var oppkast (2,3 %), diaré (1,7 %), dehydrering (1,2 %) og nyresvikt (1,2 %).

Behandlingsfremkalte bivirkninger som førte til sykehusinnleggelse i Nerlynx-armen versus placeboarmen var 6,3 % i forhold til 4,9 % i aldersgruppen < 65 år, og 8,7 % i forhold til 8,1 % i aldersgruppen ≥ 65 år.

Effekt av rase

I den pivotale fase III-studien ExteNET (3004) var hyppigheten av behandlingsfremkalte bivirkninger (TEAE, Treatment Emergent Adverse Event) i organklasser systemet (SOC) for hud- og underhudssykdommer hos asiatiske pasienter som ble behandlet med Nerlynx, høyere enn hos kaukasiske pasienter (56,4 % kontra 34,5 %), men sammenlignbar hos placebo-pasienter (24,9 % kontra 22,8 %). I analysen av samlede sikkerhetsdata for 1710 pasienter som ble behandlet med Nerlynx som monoterapi, var det en høyere forekomst av dermatologiske toksisiteter hos asiatiske pasienter (57,1 %) i forhold til kaukasiske pasienter (34,6 %).

I analysen av samlede sikkerhetsdata var størsteparten av de behandlingsfremkalte bivirkningene i SOC for hud- og underhudssykdommer hos asiater av grad 1 (43,3 %) og grad 2 (12,3 %). Hos kaukasier var forekomsten av grad 1 og grad 2-hendelser henholdsvis 25,6 % og 7,8 %. Hyppigheten av grad 3-hendelser var lignende mellom asiater og kaukasier (1,6 % kontra 1,0 %). Det var ingen forskjell i hyppigheten av alvorlige bivirkninger i SOC for hud mellom asiatiske og kaukasiske undergrupper. De hyppigst behandlingsfremkalte bivirkningene i (SOC) for hud som forekom hyppigere hos asiatiske pasienter enn hos kaukasiske pasienter, var utslett (29,4 % kontra 13,5 %),

palmar-plantar erytrodysestesisyndrom (9,9 % kontra 1,0 %) og dermatitis acneiform (6,0 % kontra 1,0 %).

Melding av mistenkte bivirkninger

Melding av mistenkte bivirkninger etter godkjenning av legemidlet er viktig. Det gjør det mulig å overvåke forholdet mellom nytte og risiko for legemidlet kontinuerlig. Helsepersonell oppfordres til å melde enhver mistenkt bivirkning. Dette gjøres via det nasjonale meldesystemet som beskrevet i Appendix V.

4.9 Overdosering

Det finnes ikke noen spesifikk motgift, og fordelene med hemodialyse i behandling av Nerlynx-overdose er ukjent. I tilfelle en overdose skal administreringen stanses og generelle støttetiltak gjennomføres.

I den kliniske studie-settingen var de mest vanlige bivirkningene assosiert med overdose diaré, med eller uten kvalme, oppkast og dehydrering.

I en dose-eskaleringsstudie hos friske frivillige, ble det administrert orale enkeltdoser av Nerlynx på opptil 800 mg. Hyppigheten og alvorlighetsgraden av gastrointestinale sykdommer (diaré, magesmerter, kvalme og oppkast) så ut til å være doserelatert. Enkeltdoser av Nerlynx på mer enn 800 mg har ikke blitt administrert i de kliniske studiene.

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiske egenskaper

Farmakoterapeutisk gruppe: Antineoplastiske midler, proteinkinasehemmere, ATC-kode: L01EH02

Virkningsmekanisme

Neratinib er en irreversibel pan-erytroblastisk leukemi viral onkogen homolog (ERBB) tyrosinkinasehemmer (TKI) som blokkerer mitogen vekstfaktorsignal-transduksjon gjennom kovalent binding med høy affinitet til ATP-bindestedet for 3 epidermale vekstfaktorreseptorer (EGFRs), EGFR (kodet av ERBB1), HER2 (kodet av ERBB2), og HER4 (kodet av ERBB4) eller deres aktive heterodimere med HER3 (kodet av ERBB3). Dette fører til vedvarende hemming av disse vekstfremmende signalveiene i HER2-forsterket eller overuttrykt, eller HER2-mutante brystkrefttyper. Neratinib bindes til HER2-reseptoren, reduserer EGFR- og HER2-autofosforylering, nedstrøms MAPK- og AKT-signalveier, og hemmer potent tumorcellerproliferasjon *in vitro*. Neratinib hemmet EGFR og/eller HER2-uttrykkende karsinomcellelinjer med en cellulær IC₅₀ < 100 nM.

Klinisk effekt og sikkerhet

I den randomiserte, dobbeltblinde, placebokontrollerte, pivotale multisenter fase III-studien ExteNET (3004) ble 2840 kvinner med tidlig stadium HER2-positiv brystkreft (som bekreftet lokalt ved analyse), som hadde fullført tilleggsbehandling med trastuzumab, randomisert 1:1 til å motta enten Nerlynx eller placebo daglig i ett år. Gjennomsnittsalderen i ITT (intention-to-treat)-populasjonen var 52 år (59,9 % var ≥ 50 år, 12,3 % var ≥ 65 år); 81,0 % var kaukasiske, 2,6 % mørke eller afrikansk-amerikanske, 13,6 % asiatiske og 2,9 % andre. Ved baseline hadde 57,7 % hormonreseptorpositiv sykdom (definert som ER-positiv og/eller PgR-positiv), 27,2 % var node-negativ, 41,5 % hadde en til tre positive noder og 29,4 % hadde fire eller flere positive noder. Omtrent 10 % av pasientene hadde tumorer på stadium I, omtrent 40 % hadde tumorer på stadium II, og omtrent 30 % hadde tumorer på stadium III. Median tid fra siste tilleggsbehandling med trastuzumab til randomisering var 4,5 måneder.

Det primære endepunktet i studien var invasiv sykdomsfri overlevelse (iDFS, invasive disease-free survival). Sekundære endepunkter inkluderte sykdomsfri overlevelse (DFS) inkludert duktal karsinom

in situ (DFS-DCIS), tid til fjernspredning (TTDR) overlevelse uten fjernspredning (DDFS), kumulativ forekomst av sentralnervesystem-tilbakefall og total overlevelse (OS).

Den primære analysen av studien etter 2 års post-randomisert oppfølging påviste at Nerlynx signifikant reduserte risikoen for invasivt sykdomstilbakefall eller død med 33 % (HR = 0,67 med 95 % KI (0,49, 0,91), tosidig p-verdi = 0,011) i ITT-populasjonen.

Tabell 6: Primære 2-årige effektresultater – ITT og hormonreseptorpositive populasjoner som fullførte behandling med trastuzumab for mindre enn ett år siden

Variabel	Beregnet 2 års hendelsesfrie rater ¹ (%)		Hasardratio (95 % KI) ²	P-verdi ³
	ITT-populasjon			
	Nerlynx (n = 1420)	Placebo (n = 1420)		
Invasiv sykdomsfri overlevelse	94,2	91,9	0,67 (0,49, 0,91)	0,011
Sykdomsfri overlevelse inkludert duktal karsinom <i>in situ</i>	94,2	91,3	0,62 (0,46, 0,84)	0,002
Overlevelse uten fjernspredning	95,3	94,0	0,75 (0,53, 1,06)	0,110
Tid til fjernspredning, tilbakefall	95,5	94,2	0,74 (0,52, 1,06)	0,102
CNS-tilbakefall	0,92	1,16	–	0,586
	Hormonreseptorpositiv populasjon som fullførte behandling med trastuzumab for mindre enn ett år siden			
	Nerlynx (n = 671)	Placebo (n = 668)	Hasardratio (95 % KI)⁴	P-verdi⁵
Invasiv sykdomsfri overlevelse	95,3	90,9	0,50 (0,31, 0,78)	0,003
Sykdomsfri overlevelse inkludert duktal karsinom <i>in situ</i>	95,3	90,1	0,45 (0,28, 0,71)	< 0,001
Overlevelse uten fjernspredning	96,1	93,0	0,53 (0,31, 0,88)	0,015
Tid til fjernspredning, tilbakefall	96,3	93,3	0,53 (0,30, 0,89)	0,018
CNS-tilbakefall	0,34	1,01	–	0,189

CNS = sentralnervesystem.

¹Hendelsesfrie rater for alle endepunkter, unntatt for CNS-tilbakefall, der kumulativ forekomst er rapportert.

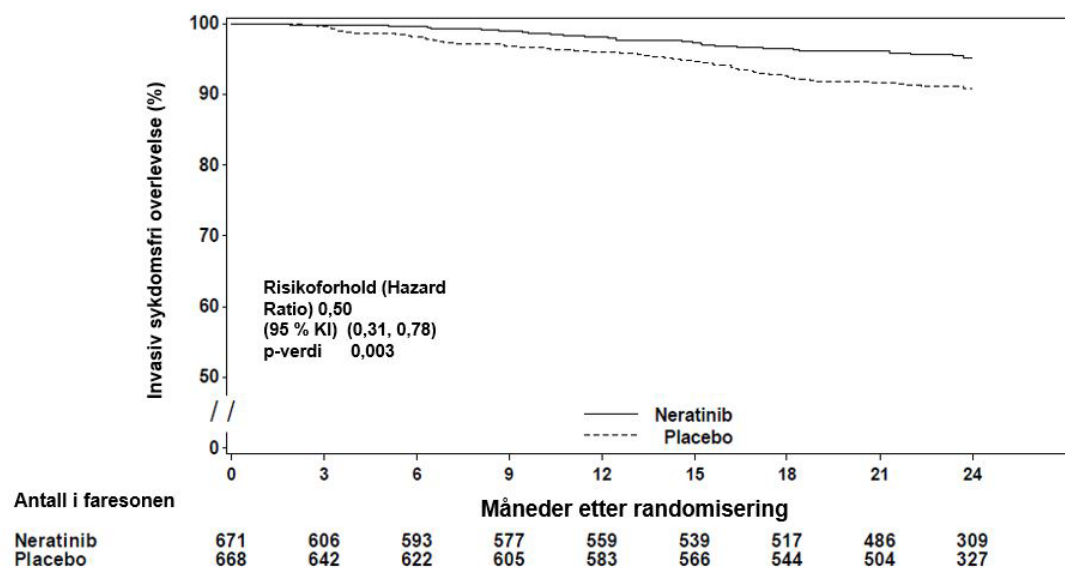
²Stratifisert Cox-proporsjonal hasardmodell.

³Stratifisert tosidig log-rank test for alle endepunkter, unntatt for CNS-tilbakefall, der Grays metode ble brukt.

⁴Ustratifisert Cox-proporsjonal hasardmodell.

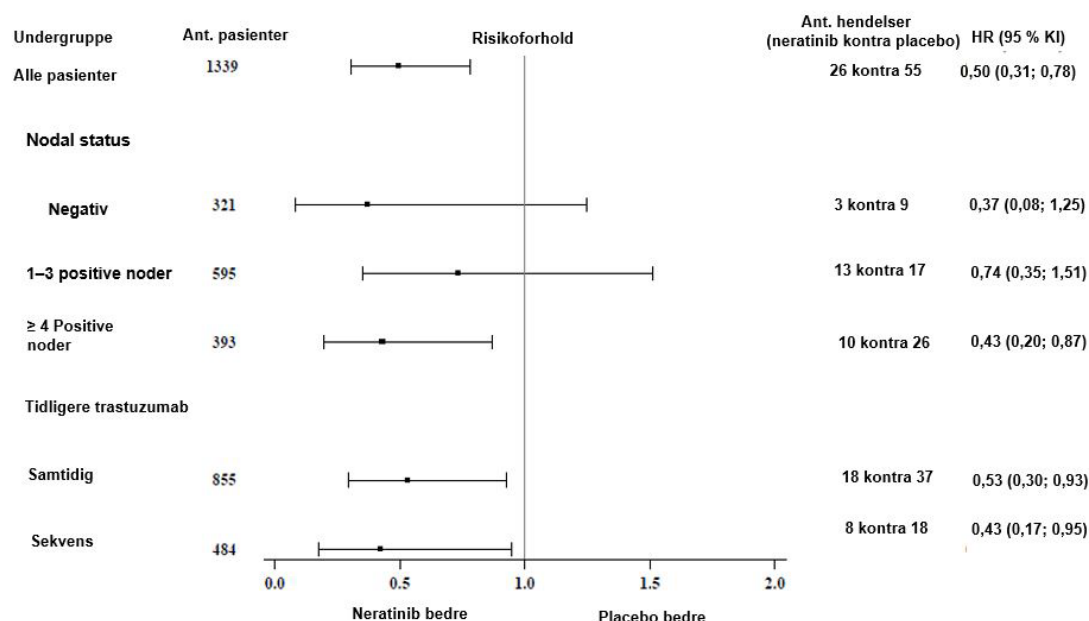
⁵Ustratifisert tosidig log-rank test for alle endepunkter, unntatt for CNS-tilbakefall, der Grays metode ble brukt.

Figur 1: Kaplan-Meier-kurve for invasiv sykdomsfri overlevelse – hormonreseptorpositiv populasjon som fullførte behandling med trastuzumab for mindre enn ett år siden



For hormonreseptorpositive pasienter som fullførte behandling med trastuzumab for mindre enn ett år siden, er den relative nytten av behandlingen med Nerlynx i prespesifiserte undergrupper presentert i figur 2.

Figur 2: Hormonreseptorpositive pasienter som fullførte behandling med trastuzumab for mindre enn ett år siden, invasiv sykdomsfri overlevelse per undergruppe av pasienter



Merk: Pasienter (n = 30) med ukjent nodal status vises ikke fordi HR ikke kunne estimeres.

Hos hormonreseptornegative pasienter, uansett tid fra behandling med trastuzumab, var hasardratio for iDFS ved 2 år 0,94, med 95 % KI (0,61, 1,46). I denne populasjonen er effekt ikke påvist.

Omtrent 75 % av pasientene ble godkjent til utvidet oppfølging utover 24 måneder. Observasjoner med manglende data ble sensurert ved siste vurderingsdato. Fordelene ved behandling med Nerlynx i forhold til placebo ble opprettholdt ved 5 år, mens effektstørrelsen kan ikke estimeres pålitelig.

Median oppfølgingstid for total overlevelse for ITT-populasjonen var 8,06 år, med 8,03 år i neratinib-gruppen og 8,10 år i placebogruppen, der totalt 1542 (54,3 %) pasienter ble fulgt opp for overlevelse i 8 år eller mer, med 746 (52,5 %) i neratinib-gruppen og 796 (56,1 %) i placebogruppen. Antall dødsfall var 264 (9,3 %), med 127 (8,9 %) hos pasientene som ble behandlet med neratinib og 137 (9,6 %) hos pasientene som ble behandlet med placebo.

Det var ingen statistisk signifikant forskjell i total overlevelse mellom Nerlynx-gruppen og placebogruppen [HR 0,96 (95 % KI: 0,75, 1,22)] hos ITT-populasjonen ved en median oppfølging på 8,06 år.

I den hormonreseptorpositive populasjonen som hadde mindre enn ett år igjen før avsluttet behandling med trastuzumab, var median oppfølging 8,0 år i neratinib-gruppen og 8,1 år i placebogruppen, der totalt 1339 (47,1 %) pasienter ble fulgt opp for overlevelse i 8 år eller mer, med 671 (23,6 %) i neratinib-gruppen og 668 (23,5 %) i placebogruppen. I denne subpopulasjonen var antall dødsfall 55 (8,2 %) hos pasientene som ble behandlet med neratinib og 68 (10,2 %) hos pasientene som ble behandlet med placebo [HR 0,83 (95 % KI, 0,58, 1,18)].

Pediatrisk populasjon

Det europeiske legemiddelkontoret (the European Medicines Agency) har gitt unntak fra forpliktelsen til å presentere resultater fra studier i alle undergrupper av den pediatrike populasjonen i behandlingen av brystkarsinom.

5.2 Farmakokinetiske egenskaper

Massebalansen etter oral administrasjon av én enkeltdose på 200 mg neratinib ble studert hos seks friske forsøkspersoner.

Absorpsjon

Etter oral administrering av 240 mg neratinib var absorpsjonen langsom og maksimal plasmakonsentrasjon av neratinib oppstod rundt 7 timer etter administreringen. Én enkeltdose på 240 mg neratinib tatt med mat økte $C_{\max}$ og AUC med henholdsvis omtrent 17 % og 13 %, sammenlignet med administrasjon i fastende tilstand. Én enkeltdose på 240 mg neratinib tatt med et måltid med høyt fettinnhold økte både $C_{\max}$ og AUC med omtrent 100 %. I en massebalansestudie viste den totale gjenvinningen (urinutskillelse og fekal utskillelse) av intakt neratinib og metabolitter at andelen som ble absorbert for neratinib er på minst 10 % og sannsynligvis på over 20 %. Videre tydet modellbaserte prediksjoner på en overordnet absorbert fraksjon fra tarmen (fa) på 26 %. *In vitro*-oppløselighet for neratinib er pH-avhengig. Behandlinger som øker gastrointestinal pH kan svekke absorpsjonen av neratinib og dermed redusere systemisk eksponering.

Distribusjon

Binding av neratinib til humane plasmaproteiner, inkludert kovalent binding til humant serumalbumin (HSA), var høyere enn 98 % og uavhengig av den undersøkte konsentrasjonen av neratinib. Neratinib bindes hovedsaklig til HSA og humant alfa-1 surt glykoprotein (AAG). Binding av M6-hovedmetabolitt (M6) til humane plasmaproteiner var høyere enn 99 % og uavhengig av de undersøkte M6-konsentrasjonene.

In vitro-studier viste at neratinib er et substrat for P-glykoprotein (P-gp) (se pkt. 4.2, 4.3, 4.4 og 4.5) og BCRP. *In vitro*-studier viste at neratinib og dets hovedmetabolitt M6 ikke er substrater for hepatiske opptakstransportører OATP1B1*1a og OATP1B3 ved relevante kliniske konsentrasjoner.

Biotransformasjon

Neratinib metaboliseres primært i levermikrosomer av CYP3A4 og i et mindre omfang av flavinholdig monooxygenase (FMO).

Foreløpig metabolittprofilering i humant plasma indikerer at neratinib etter peroral administrering gjennomgår oksidativ metabolisme gjennom CYP3A4. Sirkulerende metabolitter inkluderer neratinibpyridin-N-oksid (M3), N-desmetylneratinib (M6), neratinibdimetylamin-N-oksid (M7) og spor av hydroksylneratinib-N-oksid og neratinib-bis-N-oksid (M11). Neratinib representerer den mest fremtredende komponenten i plasma, og blant sirkulerende metabolitter (M2, M3, M6, M7 og M11) er det ingen over 8 % av neratinib pluss total eksponering for metabolitt etter peroral administrering av neratinib. Neratinib-metabolittene M3, M6, M7 og M11 viste seg å ha lignende potens som neratinib i enten *in vitro*-enzym (bindingsanalyser) eller cellebaserte analyser mot celler som uttrykker ERBB1, ERBB2 (HER2) og ERBB4.

Basert på steady state-eksponeringer bidrar neratinib til majoriteten av den farmakologiske aktiviteten (73 %), med 20 % ved eksponering til M6, 6 % ved M3 og ubetydelig bidrag (< 1 %) fra M7 og M11 AUC.

Eliminasjon

Etter enkeltdoser av neratinib var gjennomsnittlig tilsynelatende plasmahalveringstid for neratinib 17 timer hos pasienter.

Utskillelsen av neratinib er hovedsaklig via feces

Etter administrering av én enkelt radiomerket dose av 240 mg neratinib mikstur, oppløsning, ble 95,5 % og 0,96 % av den administrerte dosen gjenvunnet i henholdsvis feces og urin.

Utskillelsen gikk hurtig og fullstendig med mesteparten av dosen gjenvunnet i feces innen 48 timer og 96,5 % av den totale radioaktiviteten gjenvunnet i ekskret etter 8 dager.

Uendret neratinib var den mest fremtredende forbindelsen i ekskret, og utgjorde 62,1 % av total dose som ble gjenvunnet i ekskret. De mest fremtredende metabolittene i feces var M6 (19,7 % av administrert dose), etterfulgt av M2, M3 og M7, alle under 10 % av administrert dose.

Legemiddelinteraksjoner

Effekt av CYP3A4/P-gp-induktor på neratinib

Etter samtidig administrering av 240 mg neratinib med gjentatte doser på 600 mg rifampicin, som er en sterk CYP3A4/P-gp-induktor, ble eksponeringer av neratinib signifikant redusert med henholdsvis 76 % og 87 % for $C_{\max}$ og AUC, sammenlignet med neratinib administrert alene (se pkt. 4.3 og 4.5).

Effekt av CYP3A4/P-gp-hemmer på neratinib

Samtidig administrering av en peroral enkeltdose på 240 mg neratinib ved bruk av ketokonazol (400 mg én gang daglig i 5 dager), som er en sterk CYP3A4/P-gp-hemmer, økte systemisk eksponering av neratinib med henholdsvis 3,2 og 4,8 ganger for $C_{\max}$ og AUC, sammenlignet med neratinib administrert alene.

Modellbaserte prediksjoner tydet på at samtidig administrering av en peroral enkeltdose på 240 mg neratinib ved bruk av flukonazol (200 mg én gang daglig i 8 dager), som er en moderat CYP3A4-hemmer, økte systemisk eksponering av neratinib med henholdsvis 1,3 og 1,7 ganger for $C_{\max}$ og AUC, sammenlignet med neratinib administrert alene.

Modellbaserte prediksjoner tydet på at samtidig administrering av en peroral enkeltdose på 240 mg neratinib ved bruk av verapamil (120 mg to ganger daglig i 8 dager), som er en moderat CYP3A4 / sterk P-gp-hemmer, økte systemisk eksponering av neratinib med henholdsvis 3,0 og 4,0 ganger for $C_{\max}$ og AUC, sammenlignet med neratinib administrert alene (se pkt. 4.2, 4.4 og 4.5).

Effekt av modifieringsmidler for gastrisk pH på neratinib

Samtidig administrering av lansoprazol eller ranitidin (1x300 mg) med en enkeltdose på 240 mg neratinib hos friske forsøkspersoner resulterte i en redusert eksponering av neratinib med henholdsvis ca. 70 % eller 50 %. Omfanget av ranitidins interaksjon på neratinib AUC ble redusert med ca. 25 % ved å forskyve administreringen av ranitidin (2x150 mg) til 2 timer etter administrering av neratinib (se pkt. 4.2, 4.4 og 4.5).

Effekt av andre behandlinger på neratinib

Det ble ikke observert noen tilsynelatende klinisk relevante legemiddelinteraksjoner for neratinib ved samtidig administrering med kapecitabin, paklitaksel, trastuzumab, vinorelbin eller legemidler mot diaré (loperamid) (se pkt. 4.5).

Effekt av neratinib på CYP-substrater

Neratinib og metabolitt M6 var ikke potente direkte hemmere av CYP1A2, 2A6, 2B6, 2C8, 2C9, 2D6 eller 3A4 og det forventes ingen tidsavhengig hemming.

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

Effekt av neratinib på transportører

Det var ingen klinisk relevant hemming av human BSEP-efflukstransportøraktivitet *in vitro*, med en rapportert IC50-verdi på > 10 mikrom. Neratinib på 10 mikrom syntes å hemme BCRP-efflukstransportøren, som kan være klinisk relevant på intestinalnivå (se pkt. 4.5).

I *in vitro*-studier var neratinib en hemmer av P-glykoprotein (P-gp) efflukstransportører, hvilket ble ytterligere bekreftet i en klinisk studie. Flere perorale doser på 240 mg neratinib økte eksponeringen av digoksin (med henholdsvis 54 % og 32 % økning i $C_{\max}$ og AUC) uten innvirkning på nivået av nyreutskillelsen (se pkt. 4.4 og 4.5).

Neratinib produserte ingen hemmende aktivitet overfor opptakstransportørene OATP1B1*1a, OATP1B3, OAT1, OAT3 og OCT2, og rapporterte IC50-verdier var på > 10 mikrom. Neratinib produserte hemmende aktivitet i OCT1-opptakstransportør, med en IC50 på 2,9 mikrom.

Spesielle populasjoner

Nedsatt nyrefunksjon

Farmakokinetiske studier hos pasienter med nedsatt nyrefunksjon eller som gjennomgår hemodialyse har ikke blitt utført. Farmakokinetisk modellering av populasjonen viste at kreatininutskillelse ikke kunne forklare variasjonen mellom pasienter, derfor er ingen dosemodifikasjoner anbefalt for pasienter med lett til moderat nedsatt nyrefunksjon (se pkt. 4.2 og 4.4).

Nedsatt leverfunksjon

Neratinib metaboliseres i stor utstrekning i leveren. Hos pasienter med alvorlig pre-eksisterende nedsatt leverfunksjon (Child Pugh-klasse C) uten kreft, ble utskillelsen av neratinib redusert med 36 % og eksponeringen overfor neratinib økt omtrent 3 ganger sammenlignet med hos friske frivillige (se pkt. 4.2 og 4.3).

5.3 Prekliniske sikkerhetsdata

Bivirkninger som ikke ble observert i kliniske studier, men er observert i dyr ved eksponeringsnivåer tilsvarende kliniske eksponeringsnivåer, og med mulig klinisk betydning var følgende:

Karsinogenese, mutagenese

Nerlynx var verken klastogent eller mutagent i standardbatteriet av gentoksisitetsstudier.

Neratinib-metabolittene M3, M6, M7 og M11 var også negative i standardbatteriet av *in vitro*-gentoksisitetsstudier.

En 6-måneders karsinogenitetsstudie gjennomført med transgene (Tg.rasH2)-mus og toårige data fra rotter viste ingen tegn på karsinogent potensiale.

Reproduksjonstoksitet

Hos kaniner var det ingen virkninger på parring eller dyrenes evne til å bli drektige, men embryoføtal dødelighet og føtale morfologiske anomalier (f.eks. kuppelhode, dilatasjon av hjerneventrikler og misformede anteriore fontaneller og forstørrede anteriore og/eller posteriore fontaneller) ble observert ved doser som kan anses å være klinisk relevante.

Evaluering av miljørisiko (Environmental risk assessment, ERA)

Studier i evaluering av miljørisiko har vist at neratinib har et tydelig potensial til å være vedvarende, bioakkumulerende og toksisk for miljøet (se pkt. 6.6).

6. FARMASØYTISKE OPPLYSNINGER

6.1 Hjelpetoffer

Tablettkjerne

Mannitol (E 421)

Cellulose, mikrokrySTALLinsk

Krysspovidon

Povidon

Silika, kolloidal vannfri

Magnesiumstearat

Tablettdrasjering
Polyvinylalkohol
Titandioksid (E 171)
Makrogol
Talkum
Jernoksid, rød (E 172)

6.2 Uforlikeligheter

Ikke relevant.

6.3 Holdbarhet

3 år

6.4 Oppbevaringsbetingelser

Hold boksen tett lukket for å beskytte mot fuktighet.

Dette legemidlet krever ingen spesielle oppbevaringsbetingelser vedrørende temperatur.

6.5 Emballasje (type og innhold)

Hvit, rund 60 ml boks i HDPE (polyetylen med høy tetthet) med barnesikker polypropylenlukning og innvendig folieinduksjonsforsegling.

En HDPE-tørkemiddelbeholder med 1 g silikagel er vedlagt tablettene i hver boks.

Hver boks inneholder 180 tabletter.

6.6 Spesielle forholdsregler for destruksjon

Dette legemidlet kan utgjøre en risiko for miljøet (se pkt. 5.3).

Ikke anvendt legemiddel samt avfall bør destrueres i overensstemmelse med lokale krav.

7. INNEHAVER AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

PIERRE FABRE MEDICAMENT
Les Cauquillous
81500 Lavour
Frankrike

8. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

EU/1/18/1311/001

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLATELSE / SISTE FORNYELSE

Dato for første markedsføringstillatelse: 31. august 2018

Dato for siste fornyelse: 26. mai 2023

10. OPPDATERINGSDATO

Detaljert informasjon om dette legemidlet er tilgjengelig på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (the European Medicines Agency): <https://www.ema.europa.eu>.

VEDLEGG II

- A. TILVIRKER(E) ANSVARLIG FOR BATCH RELEASE**
- B. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE
LEVERANSE OG BRUK**
- C. ANDRE VILKÅR OG KRAV TIL
MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN**
- D. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE SIKKER
OG EFFEKTIV BRUK AV LEGEMIDLET**

A. TILVIRKER(E) ANSVARLIG FOR BATCH RELEASE

Navn og adresse til tilvirker(e) ansvarlig for batch release

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

B.VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE LEVERANSE OG BRUK

Legemiddel underlagt begrenset forskrivning (se Vedlegg I, Preparatomtale, pkt. 4.2).

C. ANDRE VILKÅR OG KRAV TIL MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

- **Periodiske sikkerhetsoppdateringsrapporter (PSUR-er)**

Kravene for innsendelse av periodiske sikkerhetsoppdateringsrapporter (PSUR-er) for dette legemidlet er angitt i EURD-listen (European Union Reference Date list), som gjort rede for i Artikkel 107c(7) av direktiv 2001/83/EF og i enhver oppdatering av EURD-listen som publiseres på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (the European Medicines Agency).

D. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE SIKKER OG EFFEKTIV BRUK AV LEGEMIDLET

- **Risikohåndteringsplan (RMP)**

Innehaver av markedsføringstillatelsen skal gjennomføre de nødvendige aktiviteter og intervensjoner vedrørende legemiddelovervåkning spesifisert i godkjent RMP presentert i Modul 1.8.2 i markedsføringstillatelsen samt enhver godkjent påfølgende oppdatering av RMP.

En oppdatert RMP skal sendes inn:

- på forespørsel fra Det europeiske legemiddelkontoret (the European Medicines Agency);
- når risikohåndteringssystemet er modifisert, spesielt som resultat av at det fremkommer ny informasjon som kan lede til en betydelig endring i nytte/risiko profilen eller som resultat av at en viktig milepæl (legemiddelovervåkning eller risikominimering) er nådd.

- **Andre risikominimeringsaktiviteter**

Før lansering av Nerlynx i hver medlemsstat, må innehaver av markedsføringstillatelsen avtale innholdet og formatet i utdanningsprogrammet, inkludert kommunikasjonsmedier, distribusjonsmodaliteter og eventuelt andre aspekter av programmet, med den nasjonale kompetente myndigheten.

Innehaver av markedsføringstillatelsen skal sikre at i hver medlemsstat der Nerlynx markedsføres, har alt helsepersonell som forventes å forskrive og dele ut Nerlynx, så vel som alle pasienter/omsorgspersoner som forventes å bruke Nerlynx, tilgang til eller blir forsynt med følgende utdanningspakke:

- Opplæringsmateriell for leger
- Informasjonspakke for pasienter

Opplæringsmateriell for leger bør inneholde:

- Preparatomtale
- Veiledning for helsepersonell
- Opplæringsmateriell for pasienter

➤ **Veiledningen for helsepersonell** skal inneholde følgende hovedelementer:

- Navn på legemidlet, virkestoff og godkjent indikasjon for legemidlet
- Relevant informasjon om sikkerhetsbekymringen «Gastrointestinal toksisitet (diaré)» (f.eks. alvorlighet, alvorlighetsgrad, hyppighet, utviklingstid, varighet, reverserbarhet av bivirkningen hvis aktuelt)
- Detaljer om populasjon med høyere risiko for denne sikkerhetsbekymringen
- Viktig budskap å overbringe i pasientrådgivning om hvordan forhindre og minimere gastrointestinal toksisitet gjennom riktig overvåking og kontroll:
 - profylaktisk behandling med anti-diarélegemidler
 - diettendringer
 - dosemodifisering (med retningslinjer for justering av doser)/avbryte behandlingen
- Viktigheten av å overlevere opplæringsmaterialet til pasientene/omsorgspersoner ved slutten av rådgivningen
- Merknad om viktigheten av å melde bivirkninger

➤ **Opplæringsmateriell for pasienter:**

Informasjonspakken for pasienter bør inneholde:

- pakningsvedlegg
- en veileder for pasienter/omsorgspersoner
- «Min behandlingsjournal»

Pasientens/omsorgspersonens veiledning skal inneholde følgende viktige budskap (i pasientvennlig språk)

- Navn på legemidlet, virkestoff og godkjent indikasjon for legemidlet
- Relevant informasjon om gastrointestinal toksisitet (diaré) (f.eks. tegn og symptomer (alvorlighet, alvorlighetsgrad, hyppighet, utviklingstid, varighet, risikoer og konsekvenser))
- Viktige budskap om hvordan forhindre og minimalisere gastrointestinale bivirkninger gjennom riktig overvåking (med referanse til behandlingsjournal) og kontroll:
 - profylaktisk behandling med anti-diarélegemidler
 - diettendringer
 - når helsepersonell skal kontaktes og viktigheten av det for videre tilpasning av behandlingen
- Minne om viktigheten av å lese pakningsvedlegget

- Minne om viktigheten av å melde bivirkninger

VEDLEGG III
MERKING OG PAKNINGSVEDLEGG

A. MERKING

OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ YTRE EMBALLASJE OG INDRE EMBALLASJE KARTONG OG BOKS

1. LEGEMIDLETS NAVN

Nerlynx 40 mg filmdrasjerte tabletter
neratinib

2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFF(ER)

Hver filmdrasjert tablett inneholder neratinibmaleat, som tilsvarer 40 mg neratinib.

3. LISTE OVER HJELPESTOFFER
--

4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

180 tabletter

5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG -VEI

Les pakningsvedlegget før bruk.
Skal svelges.

6. ADVARSEL OM AT LEGEMIDLET SKAL OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR BARN
--

Oppbevares utilgjengelig for barn.

7. EVENTUELLE ANDRE SPESIELLE ADVARSLER
--

Ikke svelg tørkemiddelet.

8. UTLØPSDATO

EXP

9. OPPBEVARINGSBETINGELSER

Hold boksen tett lukket for å beskytte mot fuktighet.

**10. EVENTUELLE SPEIELLE FORHOLDSREGLER VED DESTRUKSJON AV
UBRUKTE LEGEMIDLER ELLER AVFALL**

Ikke anvendt legemiddel samt avfall bør destrueres i overensstemmelse med lokale krav.

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

PIERRE FABRE MEDICAMENT
Les Cauquillous
81500 Lavaur
Frankrike

12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (-NUMRE)

EU/1/18/1311/001

13. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

14. GENERELL KLASSIFIKASJON FOR UTOVERING

15. BRUKSANVISNING

16. INFORMASJON PÅ BLINDESKRIFT

Kartong:
nerlynx 40 mg

17. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – TODIMENSJONAL STREKKODE

Kartong:
Todimensjonal strekkode, inkludert unik identitet.

**18. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – I ET FORMAT LESBART FOR
MENNESKER**

Kartong:
PC
SN
NN

B. PAKNINGSVEDLEGG

Pakningsvedlegg: Informasjon til pasienten

Nerlynx 40 mg filmdrasjerte tabletter neratinib

Les nøye gjennom dette pakningsvedlegget før du begynner å bruke dette legemidlet. Det inneholder informasjon som er viktig for deg.

- Ta vare på dette pakningsvedlegget. Du kan få behov for å lese det igjen.
- Spør lege eller apotek hvis du har flere spørsmål eller trenger mer informasjon,
- Dette legemidlet er skrevet ut kun til deg. Ikke gi det videre til andre. Det kan skade dem, selv om de har symptomer på sykdom som ligner dine.
- Kontakt lege eller apotek dersom du opplever bivirkninger, inkludert mulige bivirkninger som ikke er nevnt i dette pakningsvedlegget. Se avsnitt 4.

I dette pakningsvedlegget finner du informasjon om:

1. Hva Nerlynx er og hva det brukes mot
2. Hva du må vite før du bruker Nerlynx
3. Hvordan du bruker Nerlynx
4. Mulige bivirkninger
5. Hvordan du oppbevarer Nerlynx
6. Innholdet i pakningen og ytterligere informasjon

1. Hva Nerlynx er og hva det brukes mot

Hva Nerlynx er

Nerlynx inneholder virkestoffet «neratinib». Det tilhører en gruppe legemidler kalt «tyrosinkinase-hemmere» som brukes til å blokkere kreftceller og behandle brystkreft.

Hva Nerlynx brukes mot

Nerlynx brukes til pasienter som har et tidlig stadium av brystkreft, som:

- er hormonreseptorpositiv (HR-positiv) og human epidermal vekstfaktorreseptor 2-positiv (HER2)-overuttrykt/amplifisert (HER2-positiv) og
- tidligere har fått trastuzumab-basert behandling som ble avsluttet for mindre enn ett år siden

«HER2-reseptor» er et protein som finnes på overflaten av cellene i kroppen. Det hjelper til med å kontrollere hvordan en frisk brystcelle skal vokse. I HER2-overuttrykt/amplifisert brystkreft har kreftceller en økt mengde HER2-reseptorer på overflaten. Dette fører til at kreftcellene deler seg og vokser hurtigere.

«Hormonreseptorer» er også proteiner uttrykt inni cellene til visse vevstyper. Østrogen og progesteron bindes til disse proteinene og regulerer celleaktivitet. Ved HR-positiv brystkreft kan kreftcellenes deling og vekst øke med østrogen og/eller progesteron.

Før bruk av Nerlynx må kreften være testet for å vise at den er HR-positiv og HER2-overuttrykt/amplifisert. Du må også tidligere ha fått trastuzumab-basert behandling.

Hvordan Nerlynx virker

Nerlynx virker ved å blokkere HER2-reseptorer på kreftcellene. Dette hjelper til med å stoppe cellene fra å dele seg og vokse.

2. Hva du må vite før du bruker Nerlynx

Bruk ikke Nerlynx

- dersom du er allergisk overfor neratinib eller noen av de andre innholdsstoffene i dette legemidlet (listet opp i avsnitt 6)
- dersom du har et alvorlig leverproblem (tilsvarende Child-Pugh klasse C)
- dersom du tar et legemiddel med kraftig induksjon av leverenzymene (CYP3A4) og/eller legemiddeltransportører (P-gp), slik som:
 - rifampicin (et legemiddel mot tuberkulose)
 - karbamazepin eller fenytoin (legemidler mot krampeanfall)
 - johannesurt (et plantebasert legemiddel mot depresjon)

Advarsler og forsiktighetsregler

Snakk med lege eller apotek før du bruker Nerlynx.

Du må ta et legemiddel mot diaré når du begynner å ta Nerlynx

Nerlynx kan forårsake diaré tidlig under behandlingen. Diaré kan forekomme mer enn én gang. Du bør ta et legemiddel mot diaré som du får anbefalt av legen, slik at diaréen ikke blir alvorlig, og for å forhindre at du blir dehydrert under behandling med Nerlynx. Det kan være nødvendig å foreta kostholdsendringer (inkludert tilpasset væskeinntak) og adekvate dosejusteringer av Nerlynx for å behandle diaréen.

Prøver og kontroller for leverproblemer

Nerlynx kan forårsake endringer i leverfunksjonen – disse vises i blodprøver. Legen kommer til å ta blodprøver før og under behandlingen med Nerlynx. Legen vil stoppe behandlingen med Nerlynx hvis leverprøvene viser alvorlige problemer.

Du bør overvåkes nøye av lege dersom du har:

- nedsatt nyrefunksjon
- kronisk gastrointestinal sykdom
- hjertesykdom eller tidligere har hatt hjertesykdom
- hud- og underhudssykdommer

Eldre:

Dersom du er 65 år og eldre bør du overvåkes nøye av lege.

Barn og ungdom

Skal ikke brukes av barn og ungdom yngre enn 18 år. Sikkerheten til Nerlynx og hvor effektivt det er har ikke blitt studert i denne aldersgruppen.

Andre legemidler og Nerlynx

Snakk med lege eller apotek dersom du bruker, nylig har brukt eller planlegger å bruke andre legemidler. Effekten og/eller sikkerheten av Nerlynx og/eller andre legemidler kan bli endret ved samtidig bruk. Dette er fordi Nerlynx kan påvirke måten noen andre legemidler virker. Noen andre legemidler kan også påvirke måten Nerlynx virker.

I noen tilfeller kan det være at legen vil overvåke deg nøye eller foreta dosejusteringer.

Fortell spesielt legen eller apoteket dersom du tar følgende legemidler:

- rifampicin – et legemiddel mot tuberkulose
- karbamazepin, fenobarbital, fenytoin eller primidon – legemidler mot krampeanfall
- johannesurt – et plantebasert legemiddel mot depresjon
- ketokonazol, vorikonazol, itraconazol eller flukonazol – legemidler mot soppinfeksjoner
- erytromycin, klaritromycin, troleandomycin eller ciprofloksacin – legemidler mot bakterieinfeksjoner
- proteasehemmere (slik som ritonavir, lopinavir, sakinavir, nelfinavir, atazanavir, indinavir, efavirenz eller etravirin) eller legemidler brukt sammen med antiretroviral behandling ved hiv (kobicistat) – antivirale legemidler (f.eks. hiv-legemidler)

- nefazodon – et legemiddel mot depresjon
- diltiazem eller verapamil – legemidler mot høyt blodtrykk og brystmerter
- bosentan – et legemiddel mot høyt blodtrykk i lungearteriene
- dabigatran eller digoksin – legemidler som brukes til å behandle hjerteproblemer
- statiner (slik som rosuvastatin) – legemidler til behandling av høyt kolesterol
- doksametason – et antiinflammatorisk legemiddel (kortikosteroider)
- kolchicin – et antiinflammatorisk legemiddel som brukes ved gikt
- irinotekan – et legemiddel som brukes ved kolorektal kreft
- sulfasalazin – et betennelsesdempende legemiddel
- cyklosporin, everolimus, sirolimus og takrolimus – immunsuppressive midler
- fluvoksamin – et legemiddel til behandling av depressive tilstander og OCD-lidelser
- legemidler mot mageproblemer:
 - Protonpumpehemmere (PPI) som lansoprazol og omeprazol anbefales ikke.
 - «H₂-reseptorantagonister» (slik som ranitidin). Nerlynx bør tas minst 2 timer før eller 10 timer etter inntak av H₂-reseptorantagonisten.
 - Syrenøytraliserende midler. Disse legemidlene og Nerlynx skal tas med minst 3 timers mellomrom.

Hvis noe av det ovenstående gjelder deg, eller du er usikker, snakk med legen eller apoteket før du tar Nerlynx.

Nerlynx med mat og drikke

Ikke spis grapefrukt eller granateple når du tar Nerlynx – dette innbefatter å spise frukten, drikke juicen eller ta et kosttilskudd som kan inneholde dette. Dette er fordi disse fruktene kan interagere med Nerlynx og påvirke hvordan legemidlet virker.

Graviditet

Hvis du er gravid, vil legen vurdere mulig fordel for deg og risiko for fosteret før du blir gitt dette legemidlet. Dersom du blir gravid mens du tar dette legemidlet, vil legen vurdere mulig fordel for deg og risiko for fosteret hvis du fortsetter behandlingen med dette legemidlet.

Prevensjon

Kvinner som kan bli gravide må bruke et sikkert prevensjonsmiddel, inkludert en barrieremetode:

- mens de tar Nerlynx og
- i én måned etter at behandlingen er fullført.

Menn må bruke en barrieremetode, slik som et kondom:

- mens de tar Nerlynx og
- i tre måneder etter at behandlingen er fullført.

Amming

Snakk med legen før du tar Nerlynx hvis du ammer eller planlegger å amme, da det er ukjent om små mengder av dette legemidlet kan gå over i morsmelk. Legen vil diskutere fordelene og ulempene ved å ta Nerlynx i løpet av den tiden du ammer.

Kjøring og bruk av maskiner

Nerlynx har liten påvirkning på evnen til å kjøre bil og bruke maskiner. Bivirkningene av Nerlynx (f.eks. dehydrering og svimmelhet som skyldes diaré, kronisk tretthet og besvimelse) kan påvirke utførelsen av oppgaver som krever dømmekraft eller motorisk/kognitiv ferdighet.

3. Hvordan du bruker Nerlynx

Bruk alltid dette legemidlet nøyaktig slik legen har fortalt deg. Kontakt lege eller apotek hvis du er usikker.

Hvor mye Nerlynx du skal ta

Den anbefalte dosen av Nerlynx er 6 tabletter, én gang daglig (totalt 240 mg).

- Ta tablettene sammen med mat. Ikke knus eller løs dem opp.
- Ta alle tablettene med vann på omtrent samme tidspunkt hver dag, fortrinnsvis om morgenen.

Behandlingen skal pågå i ett år.

Dersom du får bivirkninger, kan legen justere dosen eller stanse behandlingen midlertidig eller permanent.

Du må ta et legemiddel mot diaré når du begynner å ta Nerlynx

Nerlynx kan forårsake diaré tidlig i behandlingen, med mindre et legemiddel mot diaré tas for å forebygge eller redusere diaré. Diaré forekommer vanligvis tidlig i behandlingen med Nerlynx og kan være alvorlig og tilbakevendende og gjøre deg dehydrert. Legen vil fortelle deg hvordan du skal tilpasse kostholdet ditt og væskeinntaket.

- Begynn å ta legemidlet mot diaré som du har fått forskrevet av legen din, sammen med den første dosen av Nerlynx.
- Legen vil fortelle deg hvordan legemidler mot diaré skal tas.
- Fortsett bruken av legemidlet mot diaré gjennom første til andre måned av behandlingen med Nerlynx. Legen vil fortelle deg om du trenger å fortsette å ta legemidlet mot diaré etter de første to månedene.
- Legen vil også fortelle deg om du trenger å endre dosen av Nerlynx på grunn av diaré.

Dersom du tar for mye av Nerlynx

Kontakt lege eller sykehus umiddelbart. Ta legemiddelpakningen med deg.

Enkelte bivirkninger forbundet med å ta mer Nerlynx enn du skal er: diaré, kvalme, oppkast og dehydrering.

Dersom du har glemt å ta Nerlynx

- Dersom du glemmer en dose, vent til neste dag før du tar neste dose.
- Du skal ikke ta dobbel dose som erstatning for en glemt dose.

Dersom du avbryter behandling med Nerlynx

- Du må ikke slutte å ta Nerlynx uten å rådføre deg med lege.

Spør lege eller apotek dersom du har noen spørsmål om bruken av dette legemidlet.

4. Mulige bivirkninger

Som alle legemidler kan dette legemidlet forårsake bivirkninger, men ikke alle får det. Følgende bivirkninger kan forekomme med dette legemidlet:

Diaré

Nerlynx kan forårsake diaré (økt antall tilfeller per dag og/eller endret konsistens på avføring) tidlig under behandlingen, med mindre legemidler mot diaré tas for å forebygge eller redusere diaré. Diaréen kan være alvorlig, og du kan bli dehydrert. Se avsnitt 3 for mer informasjon om diarébehandlingen du må ta samtidig som du tar Nerlynx.

Snakk med lege dersom:

- du har diaré som ikke går over – legen kan gi deg råd om hvordan du skal få kontroll på diaréen.
- du føler deg svimmel eller svak pga. diaré. Hvis legen ikke er tilgjengelig, må du umiddelbart dra til sykehuset.

Leverproblemer

Nerlynx kan forårsake endringer i leverfunksjonen – disse vises i blodprøver. Det kan hende at du har tegn eller symptomer på leverproblemer (f.eks. gulfarget hud og/eller øyne, mørk urin eller lysfarget avføring). Legen kommer til å ta blodprøver før og under behandlingen med Nerlynx. Legen vil stoppe behandlingen med Nerlynx dersom leverprøvene viser alvorlige problemer.

Andre bivirkninger

Fortell det til legen din eller apoteket hvis du merker noen av følgende bivirkninger:

Svært vanlige (kan forekomme hos flere enn 1 av 10 personer):

- diaré
- magesmerter, kvalme eller oppkast, nedsatt appetitt
- betennelse i munnhulen, inkludert blemmer eller munnsår
- utslett
- muskelspasmer eller krampe
- tretthet (fatigue)

Vanlige (kan forekomme hos opptil 1 av 10 personer):

- svie ved uriner, hyppig og akutt behov for å urinere (kan være symptomer på urinveisinfeksjon)
- dehydrering
- besvimelse
- neseblødninger
- mild grad av urolig mage (oppblåsthet, fordøyelsesproblemer)
- munntørhet
- forandringer i resultat av leverblodprøver (økt forekomst av enzymer kalt alaninaminotransferase og aspartataminotransferase)
- negleproblemer, inkludert negler som splitter seg eller forandrer farge
- tørr hud, inkludert sprukket hud
- endringer i prøveresultater for nyrefunksjonen
- vekttap

Mindre vanlige (kan forekomme hos opptil 1 av 100 personer):

- nyresvikt
- endringer i prøveresultater for leveren i blodet (dvs. økt bilirubin i blodet)

Si fra til legen din eller apoteket hvis du merker noen av bivirkningene ovenfor.

Melding av bivirkninger

Kontakt lege eller apotek dersom du opplever bivirkninger. Dette gjelder også bivirkninger som ikke er nevnt i pakningsvedlegget. Du kan også melde fra om bivirkninger direkte via [det nasjonale meldesystemet](#) som beskrevet i [Appendix V](#). Ved å melde fra om bivirkninger bidrar du med informasjon om sikkerheten ved bruk av dette legemidlet.

5. Hvordan du oppbevarer Nerlynx

Oppbevares utilgjengelig for barn.

Bruk ikke dette legemidlet etter utløpsdatoen som er angitt på boksen og esken etter «EXP». Utløpsdatoen er den siste dagen i den angitte måneden.

Dette legemidlet krever ingen spesielle oppbevaringsbetingelser vedrørende temperatur. Hold boksen tett lukket for å beskytte mot fuktighet.

Bruk ikke Nerlynx hvis du ser tegn på at pakningen er skadet eller hvis det finnes tegn på at den er tuklet med (dvs. brudd på innerste emballasje).

Legemidler skal ikke kastes i avløpsvann eller sammen med husholdningsavfall. Spør på apoteket hvordan du skal kaste legemidler som du ikke lenger bruker. Disse tiltakene bidrar til å beskytte miljøet.

6. Innholdet i pakningen og ytterligere informasjon

Sammensetning av Nerlynx

- Virkestoff er neratinib. Hver filmdrasjerte tablett inneholder neratinibmaleat som tilsvarer 40 mg neratinib.
- Andre innholdsstoffer er:
 - Tablettkjerne: mannitol (E 421), mikrokrySTALLinsk cellulose, krysspovidon, povidon, kolloidal vannfri silika, magnesiumstearat.
 - Tablettbelegg: polyvinylalkohol, titandioksid (E 171), makrogol, talkum, rødt jernoksid (E 172).

Hvordan Nerlynx ser ut og innholdet i pakningen

De filmdrasjerte tablettene er røde og ovalformet og stemplet med «W104» på én side og er glatt på den andre siden.

Nerlynx filmdrasjerte tabletter er pakket i en hvit, rund plastboks (HDPE) med barnesikker polypropylenlukning og innvendig folieforsegling for en tuklesikker forsegling. Hver boks inneholder 180 filmdrasjerte tabletter.

En HDPE-tørkemiddelbeholder med 1 g silikagel er vedlagt tablettene i hver boks. Ikke svelg tørkemidlet. La det ligge inni boksen.

Innehaver av markedsføringstillatelse

PIERRE FABRE MEDICAMENT

Les Cauquillous

81500 Laval

Frankrike

Tilvirker

Pierre Fabre Médicament Production – Cahors

Site de Cahors

Le Payrat

46000 Cahors

Frankrike

Dette pakningsvedlegget ble sist oppdatert

Andre informasjonskilder

Detaljert informasjon om dette legemidlet er tilgjengelig på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (the European Medicines Agency): <https://www.ema.europa.eu>.
