

BILAGA I
PRODUKTRESUMÉ

1. LÄKEMEDELETS NAMN

Nerlynx 40 mg filmdragerade tabletter

2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

Varje filmdragerad tablett innehåller neratinibmaleat motsvarande 40 mg neratinib.

För fullständig förteckning över hjälpämnen, se avsnitt 6.1.

3. LÄKEMEDELFORM

Filmdragerad tablett.

Oval, röd filmdragerad tablett, präglad på ena sidan med ”W104”. Tablettens mått är 10,5 mm x 4,3 mm och dess tjocklek är 3,1 mm.

4. KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutisk indikation

Nerlynx är avsett för utökad adjuvant behandling av vuxna patienter med hormonreceptorpositiv HER2-överuttryckt/förstärkt tidig bröstcancer och som har avslutat trastuzumab-baserad adjuvant behandling för mindre än ett år sedan.

4.2 Dosering och administreringssätt

Behandling med Nerlynx bör inledas och övervakas av en läkare med erfarenhet av att administrera läkemedel mot cancer.

Dosering

Den rekommenderade dosen Nerlynx är 240 mg (sex tabletter på 40 mg) som tas oralt en gång dagligen, kontinuerligt under ett år. Nerlynx ska intas med mat, helst på morgonen. Patienterna ska starta behandlingen inom 1 år efter avslutad behandling med trastuzumab.

Dosmodifieringar vid biverkningar

Dosmodifieringar av Nerlynx rekommenderas baserat på patientens individuella säkerhet och tolerabilitet. Hanteringen av vissa biverkningar kan kräva dosavbrott och/eller dosminskning i enlighet med tabell 1, tabell 2, tabell 3 och tabell 4.

Nerlynx bör sättas ut:

- för patienter som inte återhämtar sig till grad 0–1 från behandlingsrelaterad toxicitet,
- vid toxiciteter som leder till fördröjd behandling > 3 veckor, eller
- för patienter som inte tolererar 120 mg dagligen.

Andra kliniska situationer kan leda till dosjusteringar beroende på den kliniska situationen (t.ex. intolerabla toxiciteter, kvarstående biverkningar av grad 2, osv.).

Tabell 1: Dosmodifieringar vid biverkningar av Nerlynx

Dosnivå	Dos av Nerlynx
Rekommenderad startdos	240 mg dagligen
Första dosminskningen	200 mg dagligen
Andra dosminskningen	160 mg dagligen
Tredje dosminskningen	120 mg dagligen

Tabell 2: Dosmodifiering och hantering av Nerlynx – allmänna toxiciteter*

Toxicitetens svårighetsgrad†	Åtgärd
Grad 3	Avbryt Nerlynx fram till återhämtning till grad ≤ 1 eller utgångsvärdet inom 3 veckor efter det att behandlingen avbröts. Återuppta därefter Nerlynx vid närmast lägre dosnivå. Om toxicitet av grad 3 inte visar på återhämtning inom 3 veckor, sätt ut Nerlynx permanent.
Grad 4	Sätt ut Nerlynx permanent.

* Se tabell 3 och tabell 4 nedan avseende hantering av diarré och hepatotoxicitet

† Per CTCAE v4.0

Dosmodifieringar vid diarré

Hantering av diarré kräver korrekt användning av ett läkemedel mot diarré, koständringar och lämpliga dosmodifieringar av Nerlynx. Vägledning för dosjustering av Nerlynx vid diarré visas i tabell 3.

Tabell 3: Dosmodifieringar vid diarré

Diarréns svårighetsgrad*	Åtgärd
• Diarré av grad 1 [ökning om < 4 avföringstillfällen jämfört med utgångsvärdet] • Diarré av grad 2 [ökning om 4-6 avföringstillfällen jämfört med utgångsvärdet] som varar < 5 dagar • Diarré av grad 3 [ökning om ≥ 7 avföringstillfällen jämfört med utgångsvärdet; inkontinens; inläggning på sjukhus motiverat; begränsar självvårdande aktiviteter i det dagliga livet] som varar ≤ 2 dagar	• Justera behandling för diarré • Kostmodifieringar • Vätskeintag på ~ 2 l/dag bör upprätthållas för att undvika uttorkning • När händelsen avtagit till grad ≤ 1 eller utgångsvärdet, överväg omstart av profylax mot diarré, om så är lämpligt, i samband med varje efterföljande administrering av Nerlynx (se avsnitt 4.4).

Diarréns svårighetsgrad*	Åtgärd
- Alla grader med komplicerande faktorer[†] - Diarré av grad 2 som varar 5 dagar eller längre[‡] - Diarré av grad 3 som varar mellan 2 dagar och 3 veckor[‡]	- Avbryt behandling med Nerlynx - Kostmodificeringar - Vätskeintag på ~2 l/dag bör upprätthållas för att undvika uttorkning - Om diarrén avtagit till grad ≤ 1 inom en vecka eller kortare tid, återuppta behandlingen med Nerlynx med samma dos. - Om diarrén avtagit till grad ≤ 1 på längre tid än en vecka, återuppta behandlingen med Nerlynx med sänkt dos (se tabell 1). - När händelsen avtagit till grad ≤ 1 eller utgångsvärdet, överväg omstart av profylax mot diarré, om så är lämpligt, i samband med varje efterföljande administrering av Nerlynx (se avsnitt 4.4). - Om diarré av grad 3 kvarstår längre tid än 3 veckor, sätt ut Nerlynx permanent.
Diarré av grad 4 [livshotande följder; akutåtgärd motiverad]	Sätt ut behandling med Nerlynx permanent
Diarré återkommer till grad 2 eller högre vid 120 mg per dag	Sätt ut behandling med Nerlynx permanent

* Per CTCAE v4.0

[†] I komplicerande faktorer ingår uttorkning, feber, hypotoni, njursvikt, eller neutropeni av grad 3 eller 4

[‡] Trots behandling med optimal medicinsk terapi

Dosmodificeringar vid hepatotoxicitet

Vägledningar för dosjustering av Nerlynx vid levertoxicitet visas i tabell 4 (se avsnitt 4.4).

Tabell 4: Dosmodificeringar vid hepatotoxicitet

Hepatotoxicitetens svårighetsgrad*	Åtgärd
- ALT av grad 3 ($> 5\text{--}20 \times \text{ULN}$) ELLER - Bilirubin av grad 3 ($> 3\text{--}10 \times \text{ULN}$)	- Avbryt Nerlynx fram till återhämtning till grad ≤ 1 - Utvärdera alternativa orsaker - Återuppta Nerlynx vid närmast lägre dosnivå om återhämtning till grad ≤ 1 sker inom 3 veckor. Om ALT eller bilirubin av grad 3 inträffar igen trots en dosminskning, sätt ut Nerlynx permanent. - Om hepatotoxicitet av grad 3 kvarstår längre tid än 3 veckor, sätt ut Nerlynx permanent.
- ALT av grad 4 ($> 20 \times \text{ULN}$) ELLER - Bilirubin av grad 4 ($> 10 \times \text{ULN}$)	- Sätt ut Nerlynx permanent - Utvärdera alternativa orsaker

ULN = Upper Limit Normal; ALT = Alaninaminotransferas

* Per CTCAE v4.0

Missad dos

Missade doser ska inte ersättas och behandling ska återupptas vid nästa planerade dagliga dos (se avsnitt 4.9).

Grapefrukt och granatäpple

Samtidig administrering av neratinib med grapefrukt eller granatäpple eller juice av grapefrukt /granatäpple rekommenderas inte (se avsnitt 4.4 och 4.5).

Användning av CYP3A4/P-gp-hämmare

Om hämmaren inte kan undvikas, sänk dosen Nerlynx:

- till 40 mg (en tablett på 40 mg) som ska tas en gång dagligen med en stark CYP3A4/P-gp-hämmare.
- till 40 mg (en tablett) som ska tas en gång dagligen med en måttlig CYP3A4/P-gp-hämmare. Om det tolereras väl, öka till 80 mg under minst 1 vecka, sedan till 120 mg under minst 1 vecka och till 160 mg som en maximal daglig dos. Patienten bör övervakas noggrant, särskilt gastrointestinala effekter inklusive diarré och hepatotoxicitet.

Efter utsättning av en stark eller måttlig CYP3A4/P-gp-hämmare, återuppta tidigare dos på 240 mg Nerlynx (se avsnitt 4.4, 4.5 och 5.2).

H₂-receptorantagonister och antacida

Om H₂-receptorantagonister används ska Nerlynx tas minst 2 timmar före eller 10 timmar efter intaget av H₂-receptorantagonisten. Separerad dosering av Nerlynx och antacida med minst 3 timmar bör tillämpas (se avsnitt 4.4, 4.5 och 5.2).

Särskilda populationer

Patienter med nedsatt njurfunktion

Ingen dosjustering är nödvändig för patienter med lätt till måttligt nedsatt njurfunktion. Nerlynx har inte studerats hos patienter med gravt nedsatt njurfunktion, inräknat patienter som får dialys. Behandling av patienter med gravt nedsatt njurfunktion eller som får dialys rekommenderas inte (se avsnitt 5.2).

Patienter med nedsatt leverfunktion

Ingen dosjustering behövs för patienter med Child Pugh A eller B (lätt till måttligt) nedsatt leverfunktion (se avsnitt 5.2).

Äldre

Ingen dosjustering krävs. Det finns inga data för patienter ≥ 85 år.

Pediatrik population

Det finns ingen relevant användning av Nerlynx för en pediatrik population för indikationen bröstcancer.

Administreringssätt

Nerlynx är endast avsett för oral användning. Tabletterna ska sväljas hela, helst med vatten, och får inte krossas eller lösas upp. Tabletterna ska intas med mat, helst på morgonen (se avsnitt 5.2).

4.3 Kontraindikationer

Överkänslighet mot den aktiva substansen eller mot något hjälpämne som anges i avsnitt 6.1.

Samtidig administrering med följande läkemedel som är starka inducerare av CYP3A4/P-gp-isoformen av cytokrom P450, såsom (se avsnitt 4.5 och 5.2):

- karbamazepin, fenytoin (antiepileptika)
- johannesört (*Hypericum perforatum*) (växtbaserad produkt)
- rifampicin (antimykobakteriellt medel)

Gravt nedsatt leverfunktion (Child-Pugh C) (se avsnitt 5.2).

4.4 Varningar och försiktighet

Diarré

Diarré har rapporterats under behandling med Nerlynx (se avsnitt 4.2 och 4.8). Diarrén kan vara svår och förknippad med uttorkning (dehydrering).

Diarrén inträffar vanligtvis tidigt under den första eller andra behandlingsveckan med Nerlynx och kan vara återkommande.

Med den första Nerlynx-dosen bör patienterna instrueras att inleda profylaktisk behandling med ett läkemedel mot diarré och att fortsätta med den regelbundna doseringen av läkemedlet mot diarré under de första 1–2 månadernas behandling med Nerlynx. Den profylaktiska behandlingen mot diarré titreras till 1–2 tarmtömningar per dag.

Äldre

Äldre patienter (≥ 65 år) bör övervakas noga, eftersom de löper högre risk för njurinsufficiens och uttorkning, som kan vara en komplikation till diarré.

Patienter med signifikant kroniskt magtarmbesvär

Patienter med signifikant kroniskt magtarmbesvär med diarré som ett större symtom ingick inte i den pivotala studien, och bör övervakas noga.

Nedsatt njurfunktion

Patienter med nedsatt njurfunktion bör övervakas noga, eftersom de löper högre risk att få komplikationer av uttorkning om de utvecklar diarré (se avsnitt 4.2 och 5.2).

Leverfunktion

Hepatotoxicitet har rapporterats hos patienter som behandlas med Nerlynx. Leverfunktionstester med alaninaminotransferas (ALT), aspartataminotransferas (AST) och totalt bilirubin bör övervakas vid vecka 1, och därefter varje månad under de första 3 månaderna, följt av var 6:e vecka under resten av behandlingen eller beroende på den kliniska situationen (se avsnitt 4.2).

Patienter som får diarré av $\geq$ grad 3 som kräver intravenös vätskebehandling eller andra tecken eller symtom på hepatotoxicitet, såsom förvärrande av trötthet, illamående, kräkningar, ikterus, smärta eller ömhet i högra övre kvadranten, feber, hudutslag eller eosinofili, ska utvärderas avseende förändringar i leverfunktionstester. Fraktionerat bilirubin och protrombintid bör också insamlas under utvärdering av hepatotoxicitet.

Vänsterkammarfunktion

Vänsterkammar dysfunktion har förknippats med HER2-hämning. Nerlynx har inte studerats hos patienter som ligger under den lägre gränsen för normal vänsterkammarejektionsfraktion (LVEF) eller med signifikant hjärtanamnes. Utför hjärtövervakning hos patienter med kända kardiella riskfaktorer, inräknat bedömning av LVEF, beroende på den kliniska situationen.

Protonpumpshämmare, H₂-receptorantagonister och antacida

Behandlingar som ökar gastrointestinalt pH kan minska absorptionen av neratinib och därmed minska systemisk exponering. Samtidig administrering av protonpumpshämmare rekommenderas inte (se avsnitt 4.5 och 5.2).

Vid användning av H₂-receptorantagonister eller antacida bör administreringen anpassas (se avsnitt 4.2, 4.5 och 5.2).

Graviditet

Neratinib kan orsaka fosterskada när det ges till gravida (se avsnitt 4.6).

Hud och subkutan vävnad

Nerlynx är förknippat med rubbningar i hud och subkutan vävnad. Patienter med symtomatiska rubbningar i hud och subkutan vävnad bör noga övervakas (se avsnitt 4.8).

Samtidig behandling med hämmare av CYP3A4 och P-gp

Samtidig behandling med starka eller måttliga CYP3A4- och P-gp-hämmare rekommenderas inte på grund av risk för ökad exponering för neratinib. Om hämmaren inte kan undvikas bör dosjustering av Nerlynx tillämpas (se avsnitt 4.2, 4.5 och 5.2).

Grapefrukt och granatäpple

Juice av grapefrukt eller granatäpple kan hämma CYP3A4 och/eller P-gp och bör undvikas under behandling med Nerlynx (se avsnitt 4.2 och 4.5).

Samtidig behandling med måttliga inducerare av CYP3A4 och P-gp

Samtidig behandling med måttliga CYP3A4- och P-gp-inducerare rekommenderas inte, då det kan leda till minskad effekt av neratinib (se avsnitt 4.5 och 5.2).

Samtidig behandling med substrat av P-gp-substrat

Patienter som samtidigt behandlas med substanser med ett smalt terapeutiskt fönster vars absorption involverar P-gp-transportörer i mag-tarmkanalen, bör övervakas noggrant (se avsnitt 4.5 och 5.2).

4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

Effekter av andra substanser på neratinib

Neratinib metaboliseras främst av CYP3A4 och är ett P-gp-substrat.

CYP3A4/P-gp-inducerare

En klinisk studie har visat att samtidig användning av starka CYP3A4/P-gp-inducerare signifikant minskade neratinib-exponeringen, därför är samtidig användning av neratinib med starka CYP3A4/P-gp-inducerare kontraindicerad (starka inducerare är exempelvis: fenytoin, karbamazepin, rifampicin eller växtbaserade beredningar innehållande johannesört/*Hypericum perforatum*). Samtidig användning av neratinib med måttliga CYP3A4/P-gp-inducerare är inte rekommenderad, då det också kan leda till minskad effekt (måttliga inducerare är exempelvis: bosentan, efavirenz, etravirin, fenobarbital, primidon, dexametason) (se avsnitt 4.3 och 5.2).

CYP3A4/P-gp-hämmare

En klinisk studie och modellbaserade förutsägelser har visat att samtidig användning av starka eller måttliga CYP3A4/P-gp-hämmare signifikant ökade den systemiska neratinib-exponeringen, därför rekommenderas inte samtidig användning av neratinib med starka och måttliga CYP3A4/P-gp-hämmare (starka hämmare är exempelvis: atazanavir, indinavir, nefazodon, nelfinavir, ritonavir, sakvinavir, lopinavir, ketokonazol, itraconazol, klaritromycin, triacetyloleandomycin, vorikonazol och kobicistat; måttliga hämmare: ciprofloxacin, ciklosporin, diltiazem, flukonazol, erytromycin, fluvoxamin och verapamil). Om hämmaren inte kan undvikas bör dosjustering av Nerlynx tillämpas (se avsnitt 4.2, 4.4 och 5.2).

Grapefrukt och granatäpple eller grapefrukt/granatäpplejuice kan också öka koncentrationerna av neratinib i plasma och bör undvikas (se avsnitt 4.2 och 4.4).

Protonpumpshämmare, H₂-receptorantagonister och antacida

Neratinibs löslighet *in vitro* är pH-beroende. Samtidig behandling med substanser som ökar gastriskt pH kan minska absorptionen av neratinib och därmed minska systemisk exponering. Samtidig administrering med protonpumpshämmare rekommenderas inte (t.ex. omeprazol eller lansoprazol) (se avsnitt 4.4 och 5.2).

Nerlynx ska tas minst 2 timmar före eller 10 timmar efter intaget av H₂-receptorantagonisten (se avsnitt 4.2, 4.4 och 5.2).

Separera doseringen av Nerlynx med antacida med minst 3 timmar (se avsnitt 4.2, 4.4 och 5.2).

Antidiarroika loperamid

En klinisk studie har visat att det inte fanns några kliniskt signifikanta skillnader i exponeringen av neratinib hos försökspersoner med eller utan samtidig dosering med loperamid (se avsnitt 5.2).

Effekter av neratinib på andra substanser

Hormonella preventivmedel

Det är för närvarande inte känt om Nerlynx minskar effekten av systemiskt verkande hormonella preventivmedel. Kvinnor som använder systemiskt verkande hormonella preventivmedel bör därför lägga till ett barriärpreventivmedel (se avsnitt 4.6).

P-glykoprotein-effluxtransportör

In vitro-studier visade att neratinib är en hämmare av P-glykoprotein (P-gp)-effluxtransportörer. Detta har bekräftats av en klinisk studie med användning av digoxin som testsubstrat, vilket ledde till en ökning med 54 och 32 % av $C_{\max}$ respektive AUC. Detta kan vara kliniskt relevant för patienter som får samtidig behandling med terapeutiska substanser med ett smalt terapeutiskt fönster, vars absorption involverar P-gp-transportörer i mag-tarmkanalen (t. ex. digoxin, kolkicin, dabigatran, fenytoin, statiner, ciklosporin, everolimus, sirolimus, takrolimus). Dessa patienter bör noggrant övervakas (se avsnitt 4.4 och 5.2).

Bröstcancerresistensprotein-effluxtransportör

Neratinib kan hämma bröstcancerresistensprotein (BCRP) på tarmnivå enligt *in vitro*-studier. Någon klinisk studie med BCRP-substrat har inte utförts. Eftersom samtidig administrering av neratinib med BCRP-substrat skulle kunna leda till en ökning av deras exponering bör patienter som behandlas med BCRP-substrat (t.ex. rosuvastatin, sulfasalazin och irinotekan) noggrant övervakas (se avsnitt 5.2).

4.6 Fertilitet, graviditet och amning

Fertila kvinnor/Preventivmetoder för kvinnor och män

Baserat på fynd från djur kan neratinib orsaka fosterskada när det ges till gravida. Kvinnor ska undvika att bli gravida medan de tar Nerlynx och i upp till 1 månad efter avslutad behandling. Fertila kvinnor måste därför använda högeffektiva preventivmedel medan de tar Nerlynx och i 1 månad efter avslutad behandling.

Det är för närvarande inte känt om neratinib kan minska effekten av systemiskt verkande hormonella preventivmedel, och kvinnor som använder systemiskt verkande hormonella preventivmedel bör lägga till ett barriärpreventivmedel.

Män ska använda ett barriärpreventivmedel under behandlingen och i 3 månader efter avslutad behandling.

Graviditet

Det finns inga data från användning av Nerlynx hos gravida. Djurförsök har visat på embryonal-fetal letalitet och fetala morfologiska anomalier (se avsnitt 5.3). Den potentiella risken för människa är inte känd. Nerlynx bör inte användas under graviditet om inte kvinnans kliniska tillstånd kräver behandling med neratinib.

Om neratinib används under graviditet eller om patienten blir gravid medan hon tar Nerlynx ska patienten informeras om den möjliga faran för fostret.

Amning

Det är inte känt om neratinib utsöndras i bröstmjolk. En risk för det ammade spädbarnet kan inte uteslutas. Ett beslut måste fattas om huruvida amningen eller behandlingen med Nerlynx ska avbrytas, varvid betydelsen av Nerlynx för modern ska beaktas i förhållande till amningens fördel för barnet.

Fertilitet

Inga fertilitetsstudier på kvinnor eller män har utförts. Inga signifikanta ändringar av fertilitetsparametrarna hos han- och honrättor upptäcktes vid dosering upp till 12 mg/kg/dag (se avsnitt 5.3).

4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

Nerlynx har mindre effekt på förmågan att framföra fordon och använda maskiner. Trötthet, yrsel, uttorkning och synkope har rapporterats som biverkningar med neratinib. Patientens kliniska status ska beaktas vid bedömningen av patientens förmåga att utföra uppgifter som kräver omdöme, motorisk färdighet eller kognitiv förmåga.

4.8 Biverkningar

Sammanfattning av säkerhetsprofilen

De vanligaste biverkningarna oavsett svårighetsgrad var diarré (93,6 procent), illamående (42,5 procent), trötthet (27,3 procent), kräkningar (26,8 procent), buksmärtor (22,7 procent), hudutslag (15,4 procent), nedsatt aptit (13,7 procent), övre buksmärtor (13,2 procent), stomatit (11,2 procent) och muskelkramper (10,0 procent).

De vanligaste biverkningarna av grad 3–4 var diarré (grad 3, 36,9 procent och grad 4, 0,2 procent) och kräkningar (grad 3, 3,4 procent och grad 4, 0,1 procent).

I biverkningar som rapporterades som allvarliga ingick diarré (1,9 procent), kräkningar (1,3 procent), uttorkning (1,1 procent), illamående (0,5 procent), förhöjt alaninaminotransferas (0,4 procent), förhöjt aspartataminotransferas (0,4 procent), buksmärtor (0,3 procent), trötthet (0,3 procent) och nedsatt aptit (0,2 procent).

Sammanfattande tabell över biverkningar

I nedanstående tabell listas biverkningar som setts med neratinib baserat på bedömning av samlade data från 1 710 patienter.

MedDRA-konventionen om frekvens och MedDRA-databasen om klassificering av organsystem har använts för klassificeringen av frekvens:

Mycket vanliga ($\geq 1/10$)

Vanliga ($\geq 1/100$, $< 1/10$)

Mindre vanliga ($> 1/1\ 000$, $< 1/100$)

Sällsynta ($> 1/10\ 000$, $< 1/1\ 000$)

Mycket sällsynta ($< 1/10\ 000$)

Ingen känd frekvens (kan inte beräknas från tillgängliga data)

Biverkningarna redovisas inom varje frekvensgrupp efter fallande allvarlighetsgrad.

Tabell 5: Läkemedelsbiverkningar av Nerlynx i bröstcancerstudier vid monoterapi

Organsystem	Frekvens	Läkemedelsbiverkning
Infektioner och infestationer	Vanliga	Urinvägsinfektion
Metabolism och nutrition	Mycket vanliga	Nedsatt aptit
	Vanliga	Uttorkning
Centrala och perifera nervsystemet	Vanliga	Synkope
Andningsvägar, bröstorg och mediastinum	Vanliga	Epistaxis

Organsystem	Frekvens	Läkemedelsbiverkning
Magtarmkanalen	Mycket vanliga	Diarré, kräkningar, illamående, buksmärtor, övre buksmärtor och stomatit ¹
	Vanliga	Bukdistension, muntorrhet och dyspepsi
Lever och gallvägar	Vanliga	Förhöjt alaninaminotransferas, förhöjt aspartataminotransferas
	Mindre vanliga	Förhöjt bilirubin i blodet
Hud och subkutan vävnad	Mycket vanliga	Hudutslag ²
	Vanliga	Nagelpåverkan ³ , hudsprickor (hudfissurer) och torr hud
Muskuloskeletala systemet och bindväv	Mycket vanliga	Muskelkramper
Njurar och urinvägar	Vanliga	Förhöjt kreatinin i blodet
	Mindre vanliga	Njursvikt
Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället	Mycket vanliga	Trötthet
Undersökningar	Vanliga	Viktminskning

¹ Inbegriper stomatit, aftös stomatit, munsår, blåsor i munslemhinnan och slemhinneinflammation.

² Inbegriper hudutslag, erytematöst utslag, follikulärt utslag, generaliserat utslag, pruritiskt utslag och pustulöst utslag.

³ Inbegriper nagelpåverkan, paronyki, onykoklas och missfärgning av naglar.

Beskrivning av utvalda biverkningar

Diarré

Av de 1 660 patienter som fick monoterapi med Nerlynx utan profylax med loperamid upplevde 94,6 procent minst 1 diarréepisod. Diarré av grad 3 rapporterades hos 37,5 procent av Nerlynx-patienterna. 0,2 procent av patienterna hade diarré klassificerad som grad 4. Diarré ledde till sjukhusinläggning för 1,9 procent av patienterna som behandlades med Nerlynx.

Diarré inträffade oftast under den första månaden, då 83,6 procent av patienterna rapporterade denna toxicitet under den första veckan, 46,9 procent under den andra veckan, 40,2 procent den tredje veckan och 43,2 procent under den fjärde veckan (mediantid till första debut var 2 dagar).

Mediantiden för en enskild episod av någon grad av diarré var 2 dagar. Den kumulativa mediantiden för någon grad av diarré var 59 dagar och den kumulativa mediantiden för diarré av grad 3 var 5 dagar. Diarré var också den vanligaste biverkningen som ledde till avbrott, där 14,4 procent av patienterna som behandlades med Nerlynx utan profylax med loperamid avbröt behandlingen på grund av diarré. Dosminskningar inträffade hos 24,7 procent av Nerlynx-behandlade patienter.

Hudutslag

I monoterapigruppen med Nerlynx fick 16,7 procent av patienterna hudutslag. Incidensen av grad 1 och grad 2 var 13,3 procent respektive 2,9 procent; 0,4 procent av de Nerlynx-behandlade patienterna fick hudutslag av grad 3.

Nagelpåverkan

I monoterapigruppen med Nerlynx upplevde 7,8 procent av patienterna nagelpåverkan. Incidensen av grad 1 och grad 2 var 6,2 procent respektive 1,4 procent. Av de Nerlynx-behandlade patienterna upplevde 0,2 procent nagelpåverkan av grad 3.

Både hudutslag och nagelpåverkan ledde till behandlingsavbrott hos 0,6 procent av de Nerlynx-behandlade patienterna.

Levertoxicitet

Leverbiverkningar i den pivotala fas III-studien, ExteNET (3004), rapporterades oftare i Nerlynx-armen än i placeboarmen (12,4 procent mot 6,6 procent), främst på grund av förhöjt alaninaminotransferas (ALT) (8,5 procent mot 3,2 procent), förhöjt aspartataminotransferas (AST) (7,4 mot 3,3 procent) och förhöjt alkaliskt fosfat i blodet (2,1 procent mot 1,1 procent). Biverkningar av grad 3 rapporterades hos 1,6 procent mot 0,5 procent, och biverkningar av grad 4 rapporterades hos 0,2 procent mot 0,1 procent, bland Nerlynx- respektive placebobehandlade patienter. Förhöjt ALT av grad 3 rapporterades hos 1,1 procent mot 0,2 procent och förhöjt ALT av grad 4 rapporterades hos 0,2 procent mot 0,0 procent av Nerlynx- respektive placebobehandlade patienter. Förhöjt AST av grad 3 rapporterades hos 0,5 procent mot 0,3 procent och förhöjt AST av grad 4 rapporterades hos 0,2 procent mot 0,0 procent av Nerlynx- respektive placebobehandlade patienter. Det fanns inga biverkningar av grad 3 eller 4 av förhöjt bilirubin i blodet.

Andra särskilda populationer

Äldre

I den pivotala fas III-studien, ExteNET (3004), var genomsnittsåldern 52 år i Nerlynx-armen; 1 236 patienter var < 65 år, 172 var ≥ 65 år, av vilka 25 var minst 75 år gamla.

Det fanns en högre frekvens av behandlingsavbrott på grund av biverkningar i åldersgruppen ≥ 65 år än i åldersgruppen < 65 år; i Nerlynx-armen var de respektive procentandelarna 44,8 procent jämfört med 25,2 procent.

Incidensen av allvarliga biverkningar i Nerlynx-armen mot placeboarmen var 7,0 procent mot 5,7 procent (< 65 år) och 9,9 procent mot 8,1 procent (≥ 65 år). De allvarliga biverkningar som oftast rapporterades i gruppen ≥ 65 år var kräkningar (2,3 procent), diarré (1,7 procent), uttorkning (1,2 procent) och njursvikt (1,2 procent).

Behandlingsrelaterade biverkningar som leder till sjukhusinläggning i Nerlynx-armarna respektive placeboarmen var 6,3 procent mot 4,9 procent i gruppen < 65 år och 8,7 procent mot 8,1 procent i gruppen ≥ 65 år.

Effekt när det gäller etnisk grupp

I den pivotala fas III-studien, ExteNET (3004), var frekvensen av behandlingsrelaterade biverkningar (TEAE, Treatment Emergent Adverse Events) i organsystemet Hud och subkutan vävnad högre hos asiatiska patienter som behandlades med Nerlynx än hos kaukasiska patienter (56,4 procent mot 34,5 procent), men jämförbar hos placebopatienterna (24,9 procent mot 22,8 procent). Samlade säkerhetsuppgifter från 1 710 patienter som fick monoterapi med Nerlynx visade på en högre incidens av dermatologiska toxiciteter hos asiatiska patienter (57,1 procent) än hos kaukasiska patienter (34,6 procent).

I analysen av samlade säkerhetsuppgifter var de flesta TEAE i organsystemet Hud och subkutan vävnad hos asiater av grad 1 (43,3 procent) och grad 2 (12,3 procent); hos kaukasier var incidensen av grad 1- och grad 2-händelser 25,6 procent respektive 7,8 procent. Frekvensen av grad 3-händelser var liknande mellan asiater och kaukasier (1,6 procent mot 1,0 procent). Det fanns ingen skillnad i frekvensen av biverkningar i organsystemet Hud och subkutan vävnad mellan de asiatiska och de kaukasiska undergrupperna. De vanligaste TEAE i organsystemet Hud och subkutan vävnad som oftare inträffade hos asiatiska patienter än hos kaukasiska var hudutslag (29,4 procent mot 13,5 procent), palmar-plantar erytrodysestesi (9,9 procent mot 1,0 procent), och akneliknande dermatit (6,0 mot 1,0 procent).

Rapportering av misstänkta biverkningar

Det är viktigt att rapportera misstänkta biverkningar efter att läkemedlet godkänts. Det gör det möjligt att kontinuerligt övervaka läkemedlets nytta-riskförhållande. Hälso- och sjukvårdspersonal uppmanas att rapportera varje misstänkt biverkning via det nationella rapporteringssystemet listat i bilaga V.

4.9 Överdoser

Det finns ingen specifik antidot, och nyttan av hemodialys vid behandling av en överdos med Nerlynx är okänd. Vid en överdos ska administreringen upphöra och allmänna stödjande åtgärder vidtas.

I kliniska prövningar var de biverkningar som sågs i samband med en överdos oftast diarré, med eller utan illamående, kräkningar och uttorkning (dehydrering).

I en doshöjningsstudie på friska frivilliga personer administrerades enstaka orala doser på upp till 800 mg Nerlynx. Frekvens och svårighetsgrad av magtarmproblem (diarré, buksmärtor, illamående och kräkning) verkade vara dosrelaterade. Inga enkeldoser på över 800 mg Nerlynx har administrerats i de kliniska studierna.

5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiska egenskaper

Farmakoterapeutisk grupp: Antineoplastiska medel, proteinkinashämmare, ATC-kod: L01EH02

Verkningsmekanism

Neratinib är en irreversibel panerytroblastisk leukemisk viral onkogen homolog (ERBB) tyrosinkinashämmare (TKI) som blockerar mitogen tillväxtfaktors signaltransduktion genom kovalent, högaffinitetsbindning till ATP-bindningsstället för 3 epidermala tillväxtfaktorreceptorer (EGFR): EGFR (kodad av ERBB1), HER2 (kodad av ERBB2) och HER4 (kodad av ERBB4) eller deras aktiva heterodimerer med HER3 (kodad av ERBB3). Detta leder till ihållande hämning av dessa tillväxtfrämjande vägar med HER2-förstärkt eller överuttryckt, eller HER2-mutant bröstcancer. Neratinib binder till HER2-receptorn, minskar EGFR- och HER2-autofosforylering, nedströms MAPK- och AKT-signalvägarna, och hämmar kraftigt tumörcellens proliferation *in vitro*. Neratinib hämmade karcinomcellinjer med EGFR- och/eller HER2-uttryck med cellulärt IC₅₀ < 100 nM.

Klinisk effekt och säkerhet

I den pivotala multicenter-, randomiserade, dubbelblindade, placebo-kontrollerade fas III-studien, ExteNET (3004), randomiserades 2 840 kvinnor med HER2-positiv bröstcancer i tidigt stadium (lokalt bekräftad genom analys) som hade slutfört adjuvant behandling med trastuzumab 1:1 för att antingen få Nerlynx eller placebo dagligen under ett år. Medianåldern i ITT-populationen (Intention-To-Treat) var 52 år (59,9 procent var ≥ 50 år, 12,3 procent var ≥ 65 år), 81,0 procent var kaukasier, 2,6 procent var svarta eller afroamerikaner, 13,6 procent asiater och 2,9 procent övriga. Vid utgångsvärdet hade 57,7 procent hormonreceptorpositiv sjukdom (definierad som ER-positiv och/eller PgR-positiv), 27,2 procent var nodnegativa, 41,5 procent hade mellan en och tre positiva noder och 29,4 procent hade fyra eller fler positiva noder. Cirka 10 procent av patienterna hade stadium I-tumörer, cirka 40 procent hade stadium II-tumörer och cirka 30 procent hade stadium III-tumörer. Mediantiden från sista adjuvanta trastuzumab-behandling till randomisering var 4,5 månader.

Det primära effektmåttet i studien var invasiv sjukdomsfri överlevnad (iDFS, invasive Disease-Free Survival). Sekundära effektmått i studien var sjukdomsfri överlevnad (DFS), inräknat ductuskarinom *in situ* (DFS-DCIS), tid till fjärrecidiv (TTDR, Time To Distant Recurrence), fjärrmetastasfri överlevnad (DDFS, Distant Disease-Free Survival), kumulativ incidens av CNS-recidiv och total överlevnad (OS, Overall Survival).

Primäranalysen av studien 2 år efter randomiseringen visade att Nerlynx signifikant minskade risken för invasivt sjukdomsrecidiv , eller dödsfall, med 33 procent (HR = 0,67 med 95 procent KI (0,49; 0,91), tvåsidigt $p = 0,011$) i ITT-populationen.

Tabell 6: Primära 2-åriga effektresultat – ITT och hormonreceptorpositiva populationer som avslutade trastuzumab-behandling för mindre än ett år sedan

Variabel	Beräknad frekvens händelsefrihet i 2 år ¹ (%)		Riskkvot (Hazard Ratio) (95 % KI) ²	P-värde ³
	ITT-population			
	Nerlynx (N=1 420)	Placebo (N=1420)		
Invasiv sjukdomsfri överlevnad	94,2	91,9	0,67 (0,49; 0,91)	0,011
Sjukdomsfri överlevnad inräknat ductuskarcinom <i>in situ</i>	94,2	91,3	0,62 (0,46; 0,84)	0,002
Fjärr-metastasfri överlevnad	95,3	94,0	0,75 (0,53; 1,06)	0,110
Tid till fjärrecidiv	95,5	94,2	0,74 (0,52; 1,06)	0,102
CNS-recidiv	0,92	1,16	–	0,586
	Hormonreceptorpositiv population som avslutade trastuzumab-behandling för mindre än ett år sedan			
	Nerlynx (N=671)	Placebo (N=668)	Riskkvot (Hazard Ratio) (95 % KI)⁴	P-värde⁵
Invasiv sjukdomsfri överlevnad	95,3	90,9	0,50 (0,31; 0,78)	0,003
Sjukdomsfri överlevnad inräknat ductuskarcinom <i>in situ</i>	95,3	90,1	0,45 (0,28; 0,71)	< 0,001
Fjärrmetastasfri överlevnad	96,1	93,0	0,53 (0,31; 0,88)	0,015
Tid till fjärrecidiv	96,3	93,3	0,53 (0,30; 0,89)	0,018
CNS-recidiv	0,34	1,01	–	0,189

CNS = centrala nervsystemet.

¹ Händelsefrihetsfrekvenser för samtliga effektmått, utom för CNS-recidiv där kumulativ incidens rapporteras.

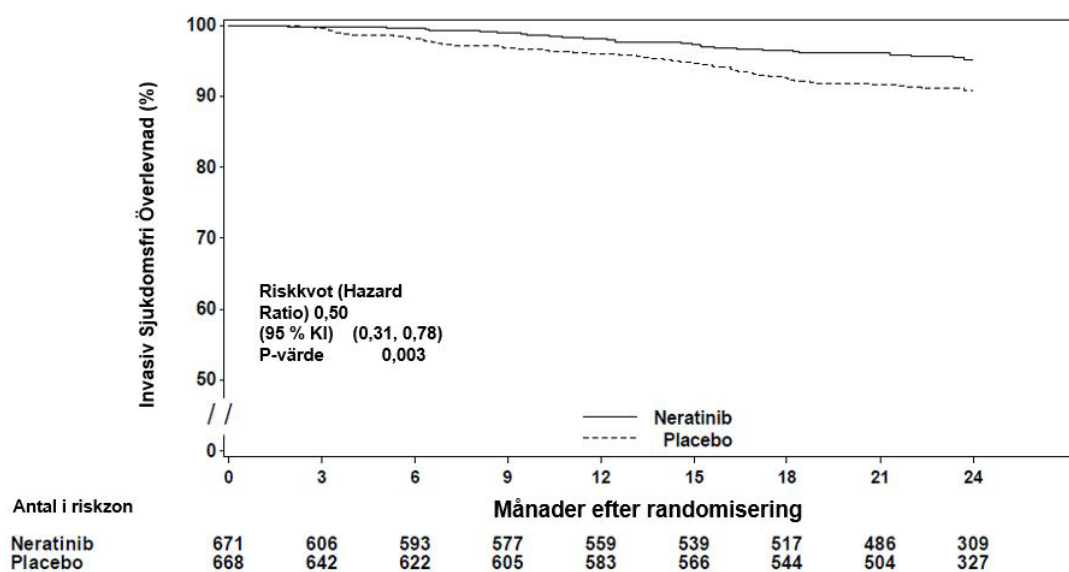
² Stratifierad Cox proportionell riskmodell

³ Stratifierad 2-sidigt log-ranktest för samtliga effektmått, utom för CNS-recidiv där Grays metod användes.

⁴ Icke-stratifierad Cox proportionell riskmodell

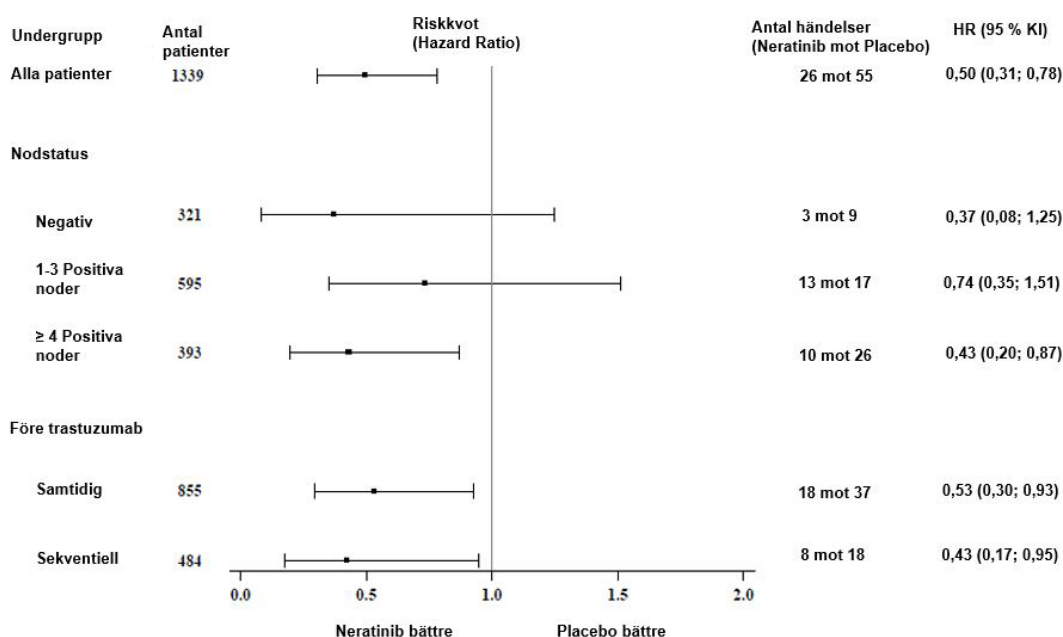
⁵ Icke-stratifierad 2-sidigt log-ranktest för samtliga effektmått, utom för CNS-recidiv där Grays metod användes.

Figur 1: Kaplan-Meier-kurva över invasiv sjukdomsfri överlevnad – hormonreceptorpositiv population som avslutade trastuzumab-behandling för mindre än ett år sedan



För hormonreceptorpositiva patienter som avslutade trastuzumab-behandling för mindre än ett år sedan visas den relativa behandlingsnyttan av Nerlynx inom förspecificerade patientundergrupper i figur 2.

Figur 2: Hormonreceptorpositiva patienter som avslutade trastuzumab-behandling för mindre än ett år sedan, invasiv sjukdomsfri överlevnad efter patientundergrupp



Obs: Patienter ($n = 30$) som hade en okänd nodstatus visas inte eftersom HR inte kunde uppskattas.

Hos patienter som var hormonreceptornegativa, och oavsett tiden från trastuzumab-behandlingen, var risikkvoten för iDFS vid 2 år 0,94, med 95-procentigt KI (0,61; 1,46). I denna population har ingen effekt påvisats.

Cirka 75 procent av patienterna upprepade samtycket till utökad uppföljning bortom 24 månader. Observationer med saknade data uteslöts vid sista datumet för bedömningen. Samtidigt som behandlingsnyttan av Nerlynx jämfört med placebo upprätthölls vid fem år, kan ingen tillförlitlig uppskattning göras av effektens storlek.

Mediantiden för uppföljning av OS i ITT-populationen var 8,06 år, 8,03 år i neratinib-armen och 8,10 år i placebo-armen med totalt 1 542 (54,3 %) patienter som följts upp för överlevnad i 8 eller fler år, 746 (52,5 %) i neratinib-armen och 796 (56,1 %) i placebo-armen. Antalet dödsfall var 264 (9,3 %), varav 127 (8,9 %) hos patienterna som behandlades med neratinib och 137 (9,6%) hos patienterna som behandlades med placebo.

Det fanns ingen statistiskt signifikant skillnad i total överlevnad mellan Nerlynx- och placebo-armen [HR 0,96 (95 % KI: 0,75, 1,22)] i ITT-populationen med en mediantid för uppföljning på 8,06 år.

I den hormonreceptorpositiva populationen som avslutade trastuzumab-behandling för mindre än ett år sedan var mediantiden för uppföljning 8,0 år i neratinib-armen och 8,1 år i placebo-armen med totalt 1 339 (47,1 %) patienter som följts upp för överlevnad i 8 eller fler år, 671 (23,6 %) i neratinib-armen och 668 (23,5 %) i placebo-armen. In denna subpopulation var antalet dödsfall 55 (8,2 %) hos patienterna som behandlades med neratinib och 68 (10,2 %) hos patienterna som behandlades med placebo [HR 0,83 (95 % KI, 0,58, 1,18)].

Pediatrisk population

Europeiska läkemedelsmyndigheten har beviljat undantag från kravet att skicka in studieresultat för alla grupper av den pediatrika populationen för behandling av bröstcancer.

5.2 Farmakokinetiska egenskaper

Massbalansen efter administrering av en enstaka oral dos på 200 mg neratinib studerades på sex friska försökspersoner.

Absorption

Efter oral administrering av 240 mg neratinib var absorptionen långsam och maximala plasmakoncentrationer av neratinib erhöles omkring 7 timmar efter administrering. En enkeldos på 240 mg neratinib som intogs med mat ökade $C_{\max}$ och AUC med cirka 17 respektive 13 procent jämfört med administrering i fastande tillstånd. En enstaka oral dos på 240 mg neratinib som intogs med en fettrik måltid ökade både $C_{\max}$ och AUC med cirka 100 procent. I en massbalansstudie visade den totala utsöndringen (urin- och fekal utsöndring) av intakt neratinib och metaboliter att fraktionen som absorberas för neratinib är minst 10 % och troligen mer än 20 %. Dessutom tyder modellbaserade förutsägelser på en total absorberad fraktion från tarmen (fa) på 26 %.

Neratinibs löslighet *in vitro* är pH-beroende. Behandlingar som ökar gastrointestinalt pH kan minska absorptionen av neratinib och därmed minska systemisk exponering.

Distribution

Bindningen av neratinib till humana plasmaproteiner, inräknat kovalent bindning till humant serumalbumin (HSA), var större än 98 procent och oberoende av den testade neratinib-koncentrationen. Neratinib var främst bundet till HSA och humant alfa-1-glykoprotein (AAG). Bindningen av huvudmetabolit M6 till humana plasmaproteiner var större än 99 % och oberoende av de testade M6-koncentrationerna.

In vitro-studier visade att neratinib är ett substrat för P-glykoprotein (P-gp) (se avsnitt 4.2, 4.3, 4.4 och 4.5) och BCRP. *In vitro*-studier visade att neratinib och dess huvudmetabolit M6 inte är substrat för leverupptagstransportörerna OATP1B1*1a och OATP1B3 vid kliniskt relevant koncentration.

Metabolism

Neratinib metaboliseras främst i levermikrosomer av CYP3A4 och i mindre grad av flavin-innehållande monooxygenas (FMO).

Preliminär metabolitprofilering i humant plasma visar att neratinib genomgår oxidativ metabolism genom CYP3A4 efter oral administrering. Cirkulerande metaboliter omfattar neratinibpyridin N-oxid (M3), N-desmetylneratinib (M6), neratinibdimetylammin N-oxid (M7) och spår av hydroxylneratinib N-oxid och neratinib bis-N-oxid (M11). Neratinib utgör den främsta komponenten i plasma och bland cirkulerande metaboliter (M2, M3, M6, M7 och M11) är ingen över 8 % av den totala exponeringen för neratinib plus metaboliter efter oral administrering av neratinib. Potensen hos neratinibmetaboliterna M3, M6, M7 och M11 visades vara likvärdig med modersubstansens i såväl enzymanalyser *in vitro* (bindningsanalyser) som i cellbaserade analyser mot celler som uttrycker ERBB1, ERBB2 (HER2) och ERBB4.

Baserat på steady state-exponeringar står neratinib för majoriteten av den farmakologiska aktiviteten (73 %), medan 20 % erhålls genom exponering för M6, 6 % av M3 och försumbart bidrag (< 1 %) från M7 och M11 AUC.

Eliminering

Efter enkeldoser av neratinib var medelvärdet för neratinibs skenbara halveringstid i plasma 17 timmar hos patienter.

Neratinib utsöndras främst i avföringen

Efter administrering av en radiomärkt enkeldos på 240 mg neratinib oral lösning återfanns 95,5 % och 0,96 % av den administrerade dosen i avföringen respektive urinen.

Utsöndringen var snabb och fullständig, merparten av dosen återfanns i avföringen inom 48 timmar och 96,5 % av den totala radioaktiviteten försvann i utsöndring efter 8 dagar.

Oförändrat neratinib var den vanligaste formen i exkret och svarade för 62,1 % av den totala dosen som återfanns i exkret. De vanligaste metaboliterna i avföringen var M6 (19,7 % av den administrerade dosen) följt av M2, M3 och M7, alla under 10 % av den administrerade dosen.

Läkemedelsinteraktioner

Effekt av CYP3A4/P-gp-inducerare på neratinib

Efter samtidig administrering av 240 mg neratinib med upprepade doser på 600 mg rifampicin, en stark CYP3A4/P-gp-inducerare, minskade exponeringen av neratinib signifikant med 76 % och 87 % för $C_{\max}$ respektive AUC, jämfört med administrering av enbart neratinib (se avsnitt 4.3 och 4.5).

Effekt av CYP3A4/P-gp-hämmare på neratinib

Samtidig administrering av en enstaka oral dos på 240 mg neratinib i närvaro av ketokonazol (400 mg en gång dagligen i 5 dagar), en stark CYP3A4/P-gp-hämmare, ökade systemisk exponering av neratinib med 3,2 och 4,8 gånger för $C_{\max}$ respektive AUC, jämfört med administrering av enbart neratinib.

Modellbaserade förutsägelser tyder på att samtidig administrering av en enstaka oral dos på 240 mg neratinib i närvaro av flukonazol (200 mg en gång dagligen i 8 dagar), en måttlig CYP3A4-hämmare, ökade systemisk exponering av neratinib med 1,3 och 1,7 gånger för $C_{\max}$ respektive AUC, jämfört med administrering av enbart neratinib.

Modellbaserade förutsägelser tyder på att samtidig administrering av en enstaka oral dos på 240 mg neratinib i närvaro av verapamil (120 mg två gånger dagligen i 8 dagar), en måttlig CYP3A4-/stark P-gp-hämmare, ökade systemisk exponering av neratinib 3,0 och 4,0 gånger för $C_{\max}$ respektive AUC, jämfört med administrering av enbart neratinib (se avsnitt 4.2, 4.4 och 4.5).

Effekt av gastriskt pH-modifierare på neratinib

Samtidig administrering av lansoprazol eller ranitidin (1x300 mg) med en enstaka dos på 240 mg neratinib hos friska frivilliga resulterade i en minskad exponering för neratinib med cirka 70 % respektive 50 %. Omfattningen av ranitidininteraktionen på AUC för neratinib reducerades med cirka 25 % genom att förskjuta administreringen av ranitidin (2x150 mg) till 2 timmar efter administrering av neratinib (se avsnitt 4.2, 4.4 och 4.5).

Effekt av annan behandling på neratinib

Inga uppenbara kliniskt relevanta läkemedelsinteraktioner observerades för neratinib när det administrerades samtidigt med kapecitabin, paklitaxel, trastuzumab, vinorelbin eller antidiarroika (lopermaid) (se avsnitt 4.5).

Effekt av neratinib på CYP-substrat

Neratinib och metabolit M6 var inte potenta direkta hämmare av CYP1A2, 2A6, 2B6, 2C8, 2C9, 2D6 eller 3A4 och ingen tidsberoende hämning förväntas.

Neratinib inducerade inte CYP1A2, 2B6, 2C9 eller 3A4.

Effekten av neratinib på transportörer

Det fanns ingen kliniskt relevant hämning av humant BSEP-effluxtransportörsaktivitet *in vitro*, med ett rapporterat IC₅₀-värde på > 10 µM. Neratinib vid 10 µM verkade hämma BCRP-effluxtransportören, vilket kan vara kliniskt relevant på tarmnivå (se avsnitt 4.5).

I *in vitro*-studier var neratanib en hämmare av P-glykoprotein (P-gp)-effluxtransportörer, vilket bekräftades ytterligare i en klinisk studie. Flera orala doser av neratinib 240 mg ökade exponeringen av digoxin (54 och 32 % ökning av $C_{\max}$ respektive AUC) utan någon påverkan på dess renala clearancenivå (se avsnitt 4.4 och 4.5).

Neratinib hade ingen hämmande aktivitet på upptagstransportörerna, OATP1B1*1a, OATP1B3, OAT1, OAT3 och OCT2, med rapporterade IC₅₀-värden på > 10 µM. Neratinib hade hämmande aktivitet på OCT1-upptagstransportören med en IC₅₀ på 2,9 µM.

Särskilda populationer

Nedsatt njurfunktion

Inga farmakokinetiska studier har utförts på patienter med nedsatt njurfunktion eller som genomgår dialys. En farmakokinetisk populationsmodell avslöjade att kreatininclearance inte förklarade

variabiliteten mellan patienter, varför inga dosmodificeringar rekommenderas för patienter med lätt till måttlig njurinsufficiens (se avsnitt 4.2 och 4.4).

Nedsatt leverfunktion

Neratinib genomgår omfattande metabolism i levern. Hos patienter med befintlig gravt nedsatt leverfunktion (Child Pugh klass C) utan cancer sjönk neratinibs clearance med 36 procent och ökade exponeringen för neratinib omkring 3 gånger jämfört med friska frivilliga personer (se avsnitt 4.2 och 4.3).

5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

Följande effekter har inte setts i kliniska studier men har noterats hos djur vid exponeringsnivåer nära klinisk exponering, och bedöms därför ha möjlig klinisk relevans:

Karcinogenes, mutagenes

Nerlynx var varken klastogent eller mutagent i standarduppsättningen av genotoxicitetsstudier.

Neratinib-metaboliterna M3, M6, M7 och M11 är negativa i standarduppsättningen av *in vitro*-genotoxicitetsstudier.

En 6-månaders karcinogenicitetsstudie på Tg.rasH2-transgena möss och 2-årsdata från råttor uppvisade inga tecken på karcinogen potential.

Reproduktionstoxicitet

Hos kanin sågs inga effekter på parning eller förmågan att bli dräktig, men embryonal-fetal letalitet och fetala morfologiska anomalier (t.ex. välvd skalle, vidgade ventriklar i hjärnan och missformade främre fontaneller och förstörade främre och/eller bakre fontaneller) sågs vid doser som kan betraktas som kliniskt relevanta.

Miljöriskbedömning

Miljöriskbedömningsstudier har visat att neratinib har en tydlig potential att vara persistent, bioackumulativ och toxisk i miljön (se Avsnitt 6.6).

6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER

6.1 Förteckning över hjälpämnen

Tablettkärna

Mannitol (E421)
Mikrokristallin cellulosa
Krospovidon
Povidon
Kieseldioxid, kolloidal, vattenfri
Magnesiumstearat

Tablettdragering

Polyvinylalkohol
Titandioxid (E171)
Makrogol
Talk
Röd järnoxid (E172)

6.2 Inkompatibiliteter

Ej relevant.

6.3 Hållbarhet

3 år.

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Tillslut burken väl. Fuktkänsligt.

Inga särskilda temperaturanvisningar.

6.5 Förpackningstyp och innehåll

Rund burk på 60 ml av vit högdensitetspolyeten (HDPE) med barnskyddande förslutning av polypropen, och en innerförsegling av folie.

En torkmedelsbehållare av HDPE med 1 g kiseldioxidgel medföljer tabletterna i varje burk.

Varje burk innehåller 180 tabletter.

6.6 Särskilda anvisningar för destruktion

Detta läkemedel kan utgöra en risk för miljön (se Avsnitt 5.3).

Ej använt läkemedel och avfall ska kasseras enligt gällande anvisningar.

7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

PIERRE FABRE MEDICAMENT
Les Cauquillous
81500 Lavaur
Frankrike

8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

EU/1/18/1311/001

9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

Datum för det första godkännandet: 31 augusti 2018

Datum för den senaste förnyelsen: 26 maj 2023

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

Ytterligare information om detta läkemedel finns på Europeiska läkemedelsmyndighetens webbplats <https://www.ema.europa.eu>.

BILAGA II

- A. TILLVERKARE SOM ANSVARAR FÖR
FRISLÄPPANDE AV TILLVERKNINGSSATS**
- B. VILLKOR ELLER BEGRÄNSNINGAR FÖR
TILLHANDAHÅLLANDE OCH ANVÄNDNING**
- C. ÖVRIGA VILLKOR OCH KRAV FÖR
GODKÄNNANDET FÖR FÖRSÄLJNING**
- D. VILLKOR ELLER BEGRÄNSNINGAR AVSEENDE EN
SÄKER OCH EFFEKTIV ANVÄNDNING AV
LÄKEMEDET**

A. TILLVERKARE SOM ANSVARAR FÖR FRISLÄPPANDE AV TILLVERKNINGSSATS

Namn och adress till tillverkare som ansvarar för frisläppande av tillverkningsats

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

B. VILLKOR ELLER BEGRÄNSNINGAR FÖR TILLHANDAHÅLLANDE OCH ANVÄNDNING

Läkemedel som med begränsningar lämnas ut mot recept (se bilaga I: Produktresumén, avsnitt 4.2).

C. ÖVRIGA VILLKOR OCH KRAV FÖR GODKÄNNANDET FÖR FÖRSÄLJNING

Periodiska säkerhetsrapporter

Kraven för att lämna in periodiska säkerhetsrapporter för detta läkemedel anges i den förteckning över referensdatum för unionen (EURD-listan) som föreskrivs i artikel 107c.7 i direktiv 2001/83/EG och eventuella uppdateringar som offentliggjorts på webbportalen för europeiska läkemedel.

D. VILLKOR ELLER BEGRÄNSNINGAR AVSEENDE EN SÄKER OCH EFFEKTIV ANVÄNDNING AV LÄKEMEDLET

• Riskhanteringsplan

Innehavaren av godkännandet för försäljning ska genomföra de erforderliga farmakovigilansaktiviteter och -åtgärder som finns beskrivna i den överenskomna riskhanteringsplanen (Risk Management Plan, RMP) som finns i modul 1.8.2 i godkännandet för försäljning samt eventuella efterföljande överenskomna uppdateringar av riskhanteringsplanen.

En uppdaterad riskhanteringsplan ska lämnas in

- på begäran av Europeiska läkemedelsmyndigheten,
- när riskhanteringssystemet ändras, särskilt efter att ny information framkommit som kan leda till betydande ändringar i läkemedlets nytta-riskprofil eller efter att en viktig milstolpe (för farmakovigilans eller riskminimering) har nåtts.

• Ytterligare riskminimeringsåtgärder

Före lansering av Nerlynx i varje medlemsstat måste innehavaren av godkännande för försäljning komma överens om utbildningsprogrammets innehåll och utformning, inklusive kommunikationsmedier, distributionsformer och alla andra aspekter av programmet, med den nationella behöriga myndigheten.

I varje medlemsstat där Nerlynx marknadsförs ska innehavaren av godkännande för försäljning se till att all hälso- och sjukvårdspersonal och alla patienter/vårdare som förväntas använda Nerlynx har tillgång till/föreses med följande utbildningspaket:

- Utbildningspaket för läkare
- Informationspaket för patienter

Utbildningspaketet för läkare ska innehålla följande:

- Produktresumén
- Vägledning för hälso- och sjukvårdspersonal
- Utbildningspaket för patienter

➤ **Vägledningen för hälso- och sjukvårdspersonal** ska innehålla följande centrala delar:

- Produktens namn, aktiv substans och den godkända indikationen för produkten
- Relevant information om säkerhetsproblemet "Gastrointestinal toxicitet (diarré)" (t.ex. allvarlighetsgrad, svårighetsgrad, frekvens, tid till uppkomst, tidslängd, biverkningarnas reversibilitet om relevant)
- Detaljer om den population som löper högre risk för säkerhetsproblemet
- Centrala budskap att framföra vid patientrådgivning om hur man förebygger och minimerar gastrointestinal toxicitet genom lämplig övervakning och behandling:
 - profylaktisk behandling med läkemedel mot diarré
 - koständringar
 - dosmodifiering (med vägledning för att justera doser)/ behandlingsavbrott
- Vikten av att överlämna utbildningspaketet till patienterna/vårdarna vid rådgivningens slut
- Kommentarer om vikten av att rapportera läkemedelsbiverkningar

➤ **Informationspaketet för patienter:**

Informationspaketet för patienter ska innehålla följande:

- Bipacksedeln
- En behandlingsvägledning för patienter/vårdare
- "Min behandlingsjournal"

Vägledningen för patienter/vårdare ska innehålla följande centrala budskap (på ett lättförståeligt språk):

- Produktens namn, aktiv substans och den godkända indikationen för produkten
- Relevant information om gastrointestinal toxicitet (diarré), t.ex. tecken och symtom som ska preciseras (allvarlighetsgrad, svårighetsgrad, frekvens, tid till uppkomst, tidslängd, risker och konsekvenser)
- Centrala budskap om hur man förebygger och minimerar gastrointestinal toxicitet genom lämplig övervakning (med hänvisning till behandlingsjournalen) och behandling:
 - profylaktisk behandling med läkemedel mot diarré
 - koständringar
 - när man ska uppmärksamma hälso- och sjukvårdspersonal och dess betydelse för vidare behandlingsjustering
- Kommentar om vikten av att läsa bipacksedeln
- Kommentarer om vikten av att rapportera läkemedelsbiverkningar

BILAGA III
MÄRKNING OCH BIPACKSEDEL

A. MÄRKNING

**UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ YTTRE FÖRPACKNINGEN OCH PÅ
INNERFÖRPACKNINGEN**

KARTONG OCH BURK

1. LÄKEMEDELETS NAMN

Nerlynx 40 mg filmdragerade tabletter
neratinib

2. DEKLARATION AV AKTIV(A) SUBSTANS(ER)

Varje filmdragerad tablett innehåller neratinibmaleat, motsvarande 40 mg neratinib.

3. FÖRTECKNING ÖVER HJÄLPÄMNEN

4. LÄKEMEDELFORM OCH FÖRPACKNINGSTORLEK

180 tabletter

5. ADMINISTRERINGSSÄTT OCH ADMINISTRERINGSVÄG

Läs bipacksedeln före användning.
Ska sväljas.

**6. SÄRSKILD VARNING OM ATT LÄKEMEDEL ET MÅSTE FÖRVARAS UTOM SYN-
OCH RÄCKHÅLL FÖR BARN**

Förvaras utom syn- och räckhåll för barn.

7. ÖVRIGA SÄRSKILDA VARNINGAR OM SÅ ÄR NÖDVÄNDIGT

Svälj inte torkmedlet.

8. UTGÅNGSDATUM

EXP

9. SÄRSKILDA FÖRVARINGSANVISNINGAR

Tillslut burken väl. Fuktkänsligt.

10. SÄRSKILDA FÖRSIKTIGHETSÅTGÄRDER FÖR DESTRUKTION AV EJ ANVÄNT LÄKEMEDEL OCH AVFALL I FÖREKOMMANDE FALL

Ej använt läkemedel och avfall ska kasseras enligt gällande anvisningar.

11. NAMN PÅ OCH ADRESS TILL INNEHAVAREN AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

PIERRE FABRE MEDICAMENT
Les Cauquillous
81500 Lavaur
Frankrike

12. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

EU/1/18/1311/001

13. TILLVERKNINGSSATSNUMMER

Lot

14. ALLMÄN KLASSIFICERING FÖR FÖRSKRIVNING

15. BRUKSANVISNING

16. INFORMATION I PUNKTSKRIFT

Kartong :
nerlynx 40 mg

17. UNIK IDENTITETSBETECKNING – TVÅDIMENSIONELL STRECKKOD

Kartong :
Tvådimensionell streckkod som innehåller den unika identitetsbeteckningen.

18. UNIK IDENTITETSBETECKNING – I ETT FORMAT LÄSBART FÖR MÄNSKLIGT ÖGA

Kartong :
PC
SN
NN

B. BIPACKSEDEL

Bipacksedel: Information till patienten

Nerlynx 40 mg filmdragerade tabletter neratinib

Läs noga igenom denna bipacksedel innan du börjar ta detta läkemedel. Den innehåller information som är viktig för dig.

- Spara denna information, du kan behöva läsa den igen.
- Om du har ytterligare frågor, vänd dig till läkare eller apotekspersonal.
- Detta läkemedel har ordinerats enbart åt dig. Ge det inte till andra. Det kan skada dem, även om de uppvisar sjukdomstecken som liknar dina.
- Om du får biverkningar, tala med läkare eller apotekspersonal. Detta gäller även eventuella biverkningar som inte nämns i denna information. Se avsnitt 4.

I denna bipacksedel finns information om följande:

1. Vad Nerlynx är och vad det används för
2. Vad du behöver veta innan du tar Nerlynx
3. Hur du tar Nerlynx
4. Eventuella biverkningar
5. Hur Nerlynx ska förvaras
6. Förpackningens innehåll och övriga upplysningar

1. Vad Nerlynx är och vad det används för

Vad Nerlynx är

Nerlynx innehåller den aktiva substansen neratinib. Det tillhör en grupp läkemedel som kallas ”tyrosinkinashämmare” som används för att blockera cancerceller och behandla bröstcancer.

Vad Nerlynx används för

Nerlynx ges till patienter med bröstcancer i tidigt stadium som

- är hormonreceptorpositiv (HR-positiv) och human epidermal tillväxtfaktorreceptor 2-positiv (HER2) överuttryckt/förstärkt (HER2-positiv), och
- tidigare behandlats med trastuzumab som avslutats för mindre än ett år sedan.

”HER2-receptorn” är ett protein som finns på ytan av celler i kroppen. Det hjälper till att kontrollera tillväxten av en frisk bröstcell. Vid HER2 överuttryckt/förstärkt bröstcancer har cancercellerna ökad mängd HER2-receptorer på sin yta. Detta leder till att cancercellerna växer och delar sig snabbare.

”Hormonreceptorer” är också proteiner som uttrycks inuti cellerna i vissa specifika vävnader.

Östrogen och progesteron binder till dessa proteiner och reglerar cellaktivitet. Vid HR-positiv bröstcancer kan tumörens celledelning och tillväxt förstärkas av östrogen och/eller progesteron.

Innan Nerlynx används måste din cancer ha testats och visat sig vara HR-positiv och HER2 överuttryckt/förstärkt. Du måste också tidigare ha behandlats med trastuzumab.

Hur Nerlynx verkar

Nerlynx verkar genom att blockera HER2-receptorerna på cancercellerna. Detta hjälper till att förhindra att cellerna växer och delar sig.

2. Vad du behöver veta innan du tar Nerlynx

Ta inte Nerlynx

- om du är allergisk mot neratinib eller något annat innehållsämne i detta läkemedel (anges i avsnitt 6),
- om du har allvarliga leverproblem (motsvarande Child-Pugh klass C),
- om du tar ett läkemedel som starkt ökar leverenzymerna (CYP3A4) och/eller läkemedelstransportörer (P-gp) såsom:
 - rifampicin (ett läkemedel mot tuberkulos),
 - karbamazepin eller fenytoin (läkemedel mot epileptiska anfall),
 - johannesört (ett växtbaserat läkemedel mot nedstämdhet, lindrig oro).

Varningar och försiktighet

Tala med läkare eller apotekspersonal innan du tar Nerlynx.

Du behöver ett läkemedel mot diarré när du börjar ta Nerlynx

Nerlynx kan orsaka diarré tidigt under behandlingen. Detta kan inträffa mer än en gång. Du bör ta ett läkemedel mot diarré som din läkare har rekommenderat så att din diarré inte blir svår och för att förhindra att du blir uttorkad under behandlingen med Nerlynx. Kostförändringar (inklusive anpassat vätskeintag) och lämpliga dosjusteringar av Nerlynx kan behövas för att hantera diarré.

Tester och kontroller av leverproblem

Nerlynx kan orsaka förändringar i leverfunktionen – dessa framgår i blodprov. Läkaren kommer att ta blodprov före och under din behandling med Nerlynx. Läkaren kommer att avbryta din behandling med Nerlynx, om dina levertester visar på allvarliga problem.

Du bör övervakas noga av din läkare om du har:

- Nedsatt njurfunktion
- Kronisk gastrointestinal störning
- Hjärtsjukdomar eller om du har en historia av hjärtsjukdom,
- Sjukdomar i hud och vävnad under huden.

Äldre:

Om du är 65 år eller äldre bör du övervakas noga av din läkare.

Barn och ungdomar

Använd inte till barn och ungdomar under 18 år. Säkerhet och effekt av Nerlynx har inte studerats i denna åldersgrupp.

Andra läkemedel och Nerlynx

Tala om för läkare eller apotekspersonal om du tar, nyligen har tagit eller kan tänkas ta andra läkemedel. Effekten och/eller säkerheten av Nerlynx och/eller andra läkemedel kan förändras när de tas samtidigt. Skälet till detta är att Nerlynx kan påverka hur vissa andra läkemedel verkar. Vissa andra läkemedel kan också påverka hur Nerlynx verkar.

I vissa fall kan dosjusteringar eller noggrann övervakning göras av din läkare.

Tala i synnerhet om för läkare eller apotekspersonal om du tar något av följande läkemedel:

- rifampicin – ett läkemedel mot tuberkulos
- karbamazepin, fenobarbital, fenytoin eller primidon – läkemedel mot epileptiska anfall
- johannesört – ett växtbaserat läkemedel mot nedstämdhet, lindrig oro
- ketokonazol, vorikonazol, itraconazol eller flukonazol – läkemedel mot svampinfektioner
- erytromycin, klaritromycin, troleandomycin eller ciprofloxacin – läkemedel mot bakterieinfektioner
- proteashämmare (såsom ritonavir, lopinavir, saquinavir, nelfinavir, atazanavir, indinavir, efavirenz, etravirin) eller läkemedel som används i kombination med antiretroviral behandling mot HIV (cobicistat) – antivirala läkemedel
- nefazodon – ett läkemedel för att behandla depression

- diltiazem eller verapamil – läkemedel mot högt blodtryck och bröstsmärtor
- bosentan – ett läkemedel mot högt blodtryck i lungartärerna.
- dabigatran eller digoxin – läkemedel mot hjärtproblem
- statiner (såsom rosuvastatin) – ett läkemedel för att behandla högt kolesterol
- dexametason – ett antiinflammatoriskt läkemedel (kortikosteroider)
- kolkicin – ett antiinflammatoriskt läkemedel som används vid gikt
- irinotekan – ett läkemedel som används vid tjock-och ändtarmscancer
- sulfasalazin – ett antiinflammatoriskt tarmläkemedel
- ciklosporin, everolimus, sirolimus och takrolimus - läkemedel som dämpar immunförsvaret
- fluvoxamin - ett läkemedel som används för att behandla depressiva tillstånd och tvångssyndrom
- läkemedel mot magproblem:
 - protonpumpshämmare rekommenderas inte (såsom lansoprazol, omeprazol)
 - "H₂-receptorantagonister" (såsom ranitidin). Nerlynx bör tas minst 2 timmar före eller 10 timmar efter intag av H₂-receptorantagonisten.
 - antacida – dosen av dessa läkemedel och Nerlynx bör tas med minst 3 timmars mellanrum.

Om något av ovanstående stämmer in på dig (eller om du är osäker), tala med din läkare eller apotekspersonal innan du tar Nerlynx.

Nerlynx med mat och dryck

Undvik grapefrukt och granatäpple medan du tar Nerlynx. Du bör inte äta frukten, dricka juicen eller ta ett kosttillskott som kan innehålla grapefrukt/granatäpple. Skälet till detta är att dessa frukter kan samverka med Nerlynx och påverka läkemedlets effekt.

Graviditet

Om du är gravid kommer läkaren att bedöma den potentiella nyttan för dig och risken för fostret, innan du får detta läkemedel. Om du blir gravid medan du tar detta läkemedel, kommer läkaren att bedöma den potentiella nyttan för dig och risken för fostret med att fortsätta behandling med detta läkemedel.

Preventivmedel

Kvinnor som kan bli gravida måste använda ett effektivt preventivmedel, inräknat en barriärmetod (såsom kondom)

- medan de tar Nerlynx och
- under en månad efter avslutad behandling.

Män måste använda ett effektivt barriärpreventivmedel såsom en kondom

- medan de tar Nerlynx och
- under tre månader efter avslutad behandling.

Amning

Tala med din läkare innan du tar Nerlynx om du ammar eller planerar att amma, eftersom det är okänt om små mängder av detta läkemedel kan passera över i bröstmjölken. Läkaren kommer att diskutera fördelarna och riskerna med att ta Nerlynx under denna tid.

Körförmåga och användning av maskiner

Nerlynx har mindre effekt på förmågan att framföra fordon och använda maskiner. Biverkningarna av Nerlynx (till exempel uttorkning och yrsel på grund av diarré, utmattning och svimning) kan påverka hur uppgifter som kräver omdöme, motorisk färdighet eller kognitiv förmåga utförs.

3. Hur du tar Nerlynx

Ta alltid detta läkemedel enligt läkarens anvisningar. Rådfråga läkare eller apotekspersonal om du är osäker.

Hur mycket Nerlynx du ska ta

Den rekommenderade dosen Nerlynx är 6 tabletter en gång dagligen (totalt 240 mg).

- Tabletterna måste tas med mat. De får inte krossas eller lösas upp.
- Ta alla tabletter med vatten, vid ungefär samma tid varje dag, helst på morgonen.

Behandlingen pågår under ett år.

Om du får biverkningar kan din läkare justera dosen eller avbryta behandlingen tillfälligt eller permanent.

Du behöver ett läkemedel mot diarré när du börjar ta Nerlynx

Nerlynx kan orsaka diarré tidigt under behandlingen, om du inte tar läkemedel för att förhindra eller minska diarré. Diarré inträffar vanligtvis tidigt under behandlingen med Nerlynx. Den kan vara svår och återkommande och göra att du blir uttorkad. Din läkare kommer att berätta för dig hur du anpassar din kost och ditt vätskeintag.

- Börja ta läkemedlet mot diarré som din läkare förskrivit med den första dosen Nerlynx.
- Din läkare kommer att berätta hur du ska ta läkemedlet mot diarré.
- Fortsätt ta läkemedel mot diarré under de första en till två månaderna av behandlingen med Nerlynx. Efter denna tid kommer din läkare berätta om du behöver fortsätta ta några läkemedel för att kontrollera din diarré.
- Din läkare kommer att berätta om du behöver ändra dosen av Nerlynx på grund av diarré.

Om du har tagit för stor mängd av Nerlynx, kontakta omedelbart läkare eller ett sjukhus. Ta med dig läkemedelsförpackningen.

Vissa biverkningar som förknippas med att ta för stor mängd av Nerlynx är följande: diarré, illamående, kräkningar och uttorkning (dehydrering).

Om du har glömt att ta Nerlynx

- Om du har glömt en dos, vänta till nästa dag innan du tar nästa dos.
- Ta inte dubbel dos för att kompensera för glömd dos.

Om du slutar att ta Nerlynx

- Sluta inte att ta Nerlynx utan att först ha talat med läkaren.

Om du har ytterligare frågor om detta läkemedel, kontakta läkare eller apotekspersonal.

4. Eventuella biverkningar

Liksom alla läkemedel kan detta läkemedel orsaka biverkningar, men alla användare behöver inte få dem. Följande biverkningar kan inträffa med detta läkemedel:

Diarré

Nerlynx kan orsaka diarré (ökning i antal per dag och/eller förändring av konsistensen på din avföringen) tidigt under behandlingen, om du inte tar läkemedel för att förhindra eller minska diarré. Diarrén kan vara svår, och du kan bli uttorkad. Se avsnitt 3 för mer information om den behandling mot diarré du behöver samtidigt med Nerlynx.

Tala med läkare om

- din diarré inte försvinner – de kan ge dig råd om hur du kontrollerar diarrén,
- du känner dig yr eller svag av diarré. Om din läkare inte är tillgänglig, gå genast till sjukhuset.

Leverproblem

Nerlynx kan orsaka förändringar i leverfunktionen – dessa framgår i blodprov. Du kan, men behöver inte, få tecken eller symtom på leverproblem (t.ex. gulfärgad hud och/eller gulfärgade ögon, mörk urin eller ljusfärgad avföring). Läkaren kommer att ta blodprov före och under din behandling med Nerlynx. Läkaren kommer att avbryta din behandling med Nerlynx om dina levertester visar på allvarliga problem.

Andra biverkningar

Berätta omedelbart för läkaren eller apotekspersonalen om någon av följande biverkningar uppträder:

Mycket vanliga (kan förekomma hos fler än 1 av 10 användare):

- diarré
- magont, illamående, kräkningar, minskad aptit
- inflammation i munslemhinnan, inräknat blåsor eller munsår
- hudutslag
- muskelkramper
- kraftig trötthet

Vanliga (kan förekomma hos upp till 1 av 10 användare):

- brännande känsla under urinering och täta och plötsliga behov att urinera (kan vara symtom på urinvägsinfektion)
- uttorkning
- svimning
- näsblod
- lätt magbesvär (uppbåsthet, matsmältningsbesvär)
- muntorrhet
- förändringar i blodprov för leverfunktionen (enzymer som heter alaninaminotransferas och aspartataminotransferas ökade)
- nagelproblem såsom spruckna naglar eller naglar som byter färg
- torr hud inräknat sprucken hud
- förändringar i njurfunktionstest
- viktnedgång

Mindre vanliga (kan förekomma hos upp till 1 av 100 användare):

- njursvikt
- förändringar i blodprov för leverfunktionen (dvs. förhöjt bilirubin i blodet)

Berätta för läkaren eller apotekspersonalen om någon av ovanstående biverkningar uppträder.

Rapportering av biverkningar

Om du får biverkningar, tala med läkare eller apotekspersonal. Detta gäller även eventuella biverkningar som inte nämns i denna information. Du kan också rapportera biverkningar direkt via [det nationella rapporteringssystemet listat i bilaga V](#). Genom att rapportera biverkningar kan du bidra till att öka informationen om läkemedels säkerhet.

5. Hur Nerlynx ska förvaras

Förvara detta läkemedel utom syn- och räckhåll för barn.

Används före utgångsdatum som anges på burken och kartongen efter ”EXP”. Utgångsdatumet är den sista dagen i angiven månad.

Inga särskilda temperaturanvisningar.
Tillslut burken väl. Fuktkänsligt.

Använd inte Nerlynx om du märker att förpackningen är skadad eller om det finns några tecken på manipulation (t.ex. bruten innerförsegling).

Läkemedel ska inte kastas i avloppet eller bland hushållsavfall. Fråga apotekspersonalen hur man kastar läkemedel som inte längre används. Dessa åtgärder är till för att skydda miljön.

6. Förpackningens innehåll och övriga upplysningar

Innehållsdeklaration

- Den aktiva substansen är neratinib. Varje filmdragerad tablett innehåller neratinibmaleat motsvarande 40 mg neratinib.
- Övriga innehållsämnen:
 - Tablettkärna: mannitol (E421), mikrokristallin cellulosa, krospovidon, povidon, kolloidal vattenfri kiseldioxid, magnesiumstearat.
 - Tablettdragering: polyvinylalkohol, titaniumdioxid (E171), makrogol, talk, röd järnoxid (E172).

Läkemedlets utseende och förpackningsstorlekar

De filmdragerade tabletterna är röda, ovalformade och präglade med ”W104” på ena sidan och släta på den andra.

Nerlynx filmdragerade tabletter är förpackade i en vit rund burk av högdensitetspolyeten (HDPE) med barnskyddande förslutning av polypropen, samt en inre säkerhetsförsegling av folie. Varje burk innehåller 180 filmdragerade tabletter.

En torkmedelsbehållare av HDPE med 1 g kiseldioxidgel medföljer tabletterna i varje burk. Svälj inte torkmedlet. Förvara det i burken.

Innehavare av godkännande för försäljning

PIERRE FABRE MEDICAMENT
Les Cauquillous
81500 Lavaur
Frankrike

Tillverkare

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

Denna bipacksedel ändrades senast

Övriga informationskällor

Ytterligare information om detta läkemedel finns på Europeiska läkemedelsmyndighetens webbplats <https://www.ema.europa.eu/>.
