

## **ANHANG I**

### **ZUSAMMENFASSUNG DER MERKMALE DES ARZNEIMITTELS**

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

## 1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Nerlynx 40 mg Filmtabletten

## 2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

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

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

## 3. DARREICHUNGSFORM

Filmtablette.

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

## 4. KLINISCHE ANGABEN

### 4.1 Anwendungsgebiete

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

### 4.2 Dosierung und Art der Anwendung

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

#### Dosierung

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

#### *Dosisanpassungen bei Nebenwirkungen*

Es wird empfohlen, die Dosis von Nerlynx im Hinblick auf die Sicherheit und Verträglichkeit des jeweiligen Patienten anzupassen. Das Management bestimmter Nebenwirkungen kann eine Unterbrechung der Einnahme und/oder eine Verringerung der Dosis entsprechend Tabelle 2, Tabelle 3, Tabelle 4 und Tabelle 5 erforderlich machen.

Die Behandlung mit Nerlynx ist bei Patienten zu beenden, die

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

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

**Tabelle 1: Änderungen der Nerlynx-Dosis bei Nebenwirkungen**

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

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

Schweregrad der Toxizität <sup>†</sup>	Maßnahme
Schweregrad 3	Nerlynx absetzen bis zur Erholung auf Grad $\leq$ 1 oder Baseline innerhalb von 3 Wochen nach Absetzung der Behandlung. Danach die Nerlynx-Behandlung mit der nächst niedrigeren Dosierung fortsetzen. Wenn innerhalb von 3 Wochen keine Erholung von der Toxizität mit Schweregrad 3 eintritt, Nerlynx permanent absetzen.
Schweregrad 4	Nerlynx permanent absetzen.

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

<sup>†</sup> Gemäß CTCAE v4.0

#### *Dosisanpassungen bei Durchfall*

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

**Tabelle 3: Dosisanpassungen bei Durchfall**

Schweregrad des Durchfalls*	Maßnahme
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Durchfall mit Schweregrad 1 [Steigerung um &lt; 4 Stuhlgänge pro Tag gegenüber Baseline]</li> <li>• Durchfall mit Schweregrad 2 [Steigerung um 4-6 Stuhlgänge pro Tag gegenüber Baseline] über einen Zeitraum von &lt; 5 Tagen</li> <li>• Durchfall mit Schweregrad 3 [Steigerung um <math>\geq</math> 7 Stuhlgänge pro Tag gegenüber Baseline; Inkontinenz; Krankenhauseinweisung indiziert; eingeschränkte Möglichkeit der Eigenversorgungstätigkeiten des täglichen Lebens] über einen Zeitraum von <math>\leq</math> 2 Tagen</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Durchfallbehandlung anpassen</li> <li>• Ernährung ändern</li> <li>• Flüssigkeitsaufnahme von etwa 2 l sicherstellen, um Dehydratation zu vermeiden</li> <li>• Bei Verbesserung des Zustands auf <math>\leq</math> Schweregrad 1 oder Baseline ggf. erneute Durchfallprophylaxe bei jeder nachfolgenden Nerlynx-Einnahme in Betracht ziehen (siehe Abschnitt 4.4).</li> </ul>

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

\* Gemäß CTCAE v4.0

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

‡ Trotz optimaler medizinischer Behandlung

#### *Ausgelassene Dosis*

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

#### *Verwendung von CYP3A4-/Pgp-Hemmern*

Wenn die Hemmer nicht vermieden werden können, ist die Nerlynx-Dosis auf eine einmalige tägliche Einnahme von 40 mg (eine einzelne 40-mg-Tablette) zu reduzieren und zusammen mit einem starken CYP3A4-/Pgp-Hemmer einzunehmen. Nach der Absetzung des starken CYP3A4-/Pgp-Hemmers ist mit der vorherigen Dosis von Nerlynx 240 mg fortzufahren (siehe Abschnitt 4.4 und Abschnitt 4.5).

#### *Patienten mit Nierenfunktionsstörung*

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

#### *Patienten mit Leberfunktionsstörung*

Bei Patienten mit leichter bis mittelschwerer Leberfunktionsstörung (Child Pugh A oder B) ist keine Dosisanpassung erforderlich. Die Behandlung von Patienten mit Child-Pugh-C-Leberfunktionsstörung wird nicht empfohlen (siehe Abschnitt 5.2).

#### *Dosisanpassungen bei Lebertoxizität*

Leitlinien zur Anpassung der Nerlynx-Dosis im Fall von Lebertoxizität finden Sie in Tabelle 5. (siehe Abschnitt 4.4)

**Tabelle 4: Dosisanpassungen bei Lebertoxizität**

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

ULN= Oberer Normgrenzwert; ALT= Alaninaminotransferase

\* Gemäß CTCAE v4.0

#### *Ältere Patienten*

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

#### *Kinder und Jugendliche*

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

#### Art der Anwendung

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

### **4.3 Gegenanzeigen**

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

Gleichzeitige Verabreichung der folgenden Medikamente, bei denen es sich um starke Induktoren der CYP3A4-/Pgp-Isoform von Cytochrom P450 handelt:

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

Gleichzeitige Verabreichung milder CYP3A4-/P-gp-Hemmer:

- Fluconazol (Antimykotikum)
- Diltiazem, Verapamil (Calciumkanalblocker)
- Erythromycin (Antibiotikum)

Schwere Leberinsuffizienz (Child Pugh C).

#### **4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung**

##### Durchfall

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

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

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

##### Ältere Patienten

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

##### Patienten mit einer signifikanten, chronischen Erkrankung des Gastrointestinaltrakts

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

##### Nierenfunktionsstörung

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

##### Leberfunktionsstörung

Bei Patienten mit schwerer Leberinsuffizienz (Child Pugh C) ist die Neratinib-Exposition um das 2,8-fache erhöht (siehe Abschnitt 5.2).

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

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

##### Linksventrikuläre Funktion

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

##### Protonenpumpenhemmer, H2-Rezeptorantagonisten und Antazida

Die gleichzeitige Behandlung mit Protonenpumpenhemmern (PPIs) und H2-Rezeptorantagonisten wird nicht empfohlen. Bei Einnahme eines Antiazidums sollten zwischen der Einnahme der Nerlynx-Dosis und der Einnahme des Antiazidums mindestens 3 Stunden liegen.

### Schwangerschaft

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

### Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes

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

### Begleitbehandlungen mit CYP3A4- und P-gp-Hemmern

Begleitbehandlungen mit starken CYP3A4- und P-gp-Hemmern sollten aufgrund des Risikos einer erhöhten Neratinib-Exposition vermieden werden (siehe Abschnitt 4.2 und Abschnitt 4.5).

Grapefruitsaft sollte während der Behandlung mit Nerlynx vermieden werden (siehe Abschnitt 4.5).

## **4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen:**

### Wirkung anderer Substanzen auf Neratinib

#### *CYP3A4-/Pgp-Hemmer*

Die gleichzeitige orale Verabreichung einer einzelnen Dosis von 240 mg Neratinib mit Ketoconazol (400 mg, einmal täglich für 5 Tage), einem starken CYP3A4-/Pgp-Hemmer, steigerte die systemische Neratinib-Exposition.  $C_{max}$  von Neratinib erhöhte sich um den Faktor 3,2 und AUC um den Faktor 4,8 bei gleichzeitiger Verabreichung mit Ketoconazol gegenüber der alleinigen Verabreichung von Neratinib.

Die Begleitbehandlung mit starken CYP3A4-/Pgp-Hemmern (z. B. Atazanavir, Indinavir, Nefazodon, Nelfinavir, Ritonavir, Saquinavir, Ketoconazol, Itraconazol, Clarithromycin, Telithromycin und Voriconazol) sollte vermieden werden. Grapefruit oder Grapefruitsaft können die Plasmakonzentration von Neratinib ebenfalls erhöhen und sollten vermieden werden.

#### *Protonenpumpenhemmer, H2-Rezeptorantagonisten und Antazida*

Die Löslichkeit von Neratinib hängt vom pH-Wert ab. Begleitbehandlungen mit Substanzen, die den pH-Wert des Magens erhöhen, sollten vermieden werden, da die Löslichkeit und Absorption von Neratinib dadurch vermindert werden kann. Eine Einzeldosis von 240 mg Neratinib in Kombination mit Lansoprazol verringerte AUC um bis zu 70 %. Die gleichzeitige Behandlung mit Protonenpumpenhemmern (PPIs) und H2-Rezeptorantagonisten wird nicht empfohlen. Zwischen der Einnahme einer Nerlynx-Dosis und der Einnahme von Antazida sollten mindestens 3 Stunden liegen.

#### *CYP3A4-/Pgp-Induktoren*

Nach der wiederholten, begleitenden Verabreichung von 600 mg Rifampin, einem starken CYP3A4-/Pgp-Induktor, nahm die Neratinib-Exposition signifikant ab, wobei die Mittelwerte 24 % und 13 % der Referenzwerte (alleinige Verabreichung von Neratinib) für  $C_{max}$  bzw. AUC betragen.

Die gleichzeitige Verwendung von Neratinib mit starken CYP3A4-/Pgp-Induktoren (z. B. Phenytoin, Carbamazepin, Rifampin, Phenobarbital oder pflanzliche Präparate, die Johanniskraut/Hypericum perforatum enthalten) sollte vermieden werden.

### Wirkung von Neratinib auf andere Substanzen

#### *Hormonelle Empfängnisverhütungsmittel*

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

### *Brustkrebsresistenzproteinhemmer*

Neratinib hat möglicherweise eine leicht hemmende Wirkung auf das Brustkrebsresistenzprotein (BCRP), wie *In-vitro*-Studien vermuten lassen. Es wurden keine klinischen Studien mit BCRP-Substraten durchgeführt. Patienten, die mit BCRP-Hemmern behandelt werden (z. B. Rosuvastatin und Sulfasalazin), sollten sorgfältig überwacht werden.

### *P-Glycoproteintransporter*

In *In-vitro*-Studien wirkt Neratinib als Hemmer von P-Glycoproteinsubstraten (P-gp-Substraten). Bei gesunden Studienteilnehmern steigerte Digoxin  $C_{max}$  um 54 % und AUC um 32 % bei gleichzeitiger Verabreichung mehrerer oraler Dosen von Neratinib 240 mg im Vergleich zur Exposition bei alleiniger Verabreichung von Digoxin. Die Clearance-Werte von Digoxin waren bei Digoxin und Digoxin plus Neratinib äquivalent. Die hemmende Wirkung von Neratinib scheint in erster Linie die P-gp-Aktivität im Gastrointestinaltrakt aufgrund einer präsystemischen Hemmung zu betreffen. Diese präsystemische Interaktion von Neratinib mit Digoxin könnte für P-gp-Substrate mit einem engen, therapeutischen Fenster (z. B. Dabigatran, Digoxin und Fexofenadin) klinisch relevant sein. Patienten, die begleitend mit Wirkstoffen behandelt werden, deren Metabolismus P-gp-Substrate im Gastrointestinaltrakt beinhaltet, sollten sorgfältig überwacht werden.

## **4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit**

### Frauen im gebärfähigen Alter/Empfängnisverhütung bei Frauen und Männern

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

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

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

### Schwangerschaft

Bisher liegen keine Erfahrungen zur Anwendung von Nerlynx bei Schwangeren vor.

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

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

### Stillzeit

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

### Fertilität

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

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

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

#### 4.8 Nebenwirkungen

##### Zusammenfassung des Sicherheitsprofils

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

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

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

##### Tabellarische Auflistung der Nebenwirkungen

In der nachfolgenden Tabelle sind die für Neratinib beobachteten Nebenwirkungen basierend auf der Beurteilung gepoolter Daten von 1 710 Patienten aufgelistet.

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

Sehr häufig ( $\geq 1/10$ )

Häufig ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ )

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

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

Sehr selten ( $< 1/10.000$ )

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

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

**Tabelle 5: Nebenwirkungen aufgrund von Nerlynx in Monotherapie-Brustkrebsstudien**

Systemorganklasse	Häufigkeit	Nebenwirkung
<b>Infektionen und parasitäre Erkrankungen</b>	Häufig	Harnwegsinfektion
<b>Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen</b>	Sehr häufig	Appetitlosigkeit
	Häufig	Dehydratation
<b>Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums</b>	Häufig	Epistaxis
<b>Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts</b>	Sehr häufig	Durchfall, Erbrechen, Übelkeit, Bauchschmerzen, Schmerzen im Oberbauch und Stomatitis <sup>1</sup>
	Häufig	Völlegefühl, trockener Mund und Dyspepsie

<b>Systemorganklasse</b>	<b>Häufigkeit</b>	<b>Nebenwirkung</b>
<b>Leber- und Gallenerkrankungen</b>	Häufig	erhöhte Alaninaminotransferase, erhöhte Aspartataminotransferase
	Gelegentlich	Erhöhte Bilirubinkonzentration im Blut
<b>Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes</b>	Sehr häufig	Hautausschlag <sup>2</sup>
	Häufig	Nagelerkrankungen <sup>3</sup> , rissige und trockene Haut
<b>Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen</b>	Sehr häufig	Muskelspasmen
<b>Erkrankungen der Nieren und Harnwege</b>	Häufig	Erhöhtes Blutkreatinin
	Gelegentlich	Niereninsuffizienz
<b>Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort</b>	Sehr häufig	Ermüdung
<b>Untersuchungen</b>	Häufig	Gewichtsabnahme

<sup>1</sup> U. a. Stomatitis, Stomatitis aphthosa, Mundgeschwür, Blasenbildung an der Mundschleimhaut und Schleimhautentzündung.

<sup>2</sup> U. a. Ausschlag, erythematöser Hautausschlag, folliculärer Hautausschlag, generalisierter Hautausschlag, Ausschlag mit Juckreiz und pustulöser Hautausschlag.

<sup>3</sup> U. a. Nagelerkrankungen, Nagelinfektion, brüchige Fingernägel und Verfärbung der Fingernägel.

### Beschreibung ausgewählter Nebenwirkungen

#### *Durchfall*

Von den 1 660 mit Nerlynx-Monotherapie und ohne Loperamid-Prophylaxe behandelten Patienten erlitten 94,6 % mindestens 1 Durchfallepisode. Durchfall mit Schweregrad 3 wurde bei 37,5 % der Nerlynx-Patienten berichtet. 0,2 % der Patienten hatten als Schweregrad 4 klassifizierten Durchfall. Durchfall führte bei 1,9 % der mit Nerlynx behandelten Patienten zu einer Krankenhauseinweisung.

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

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

#### *Ausschlag*

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

#### *Nagelerkrankungen*

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

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

#### *Lebertoxizität*

Leberbedingte Nebenwirkungen wurden in der Phase-III-Pivotstudie ExteNET (3004) häufiger im Nerlynx-Studienarm als im Placebo-Studienarm berichtet (12,4 % bzw. 6,6 %), was hauptsächlich auf

erhöhte Alaninaminotransferase (ALT) (8,5 % bzw. 3,2 %), erhöhte Aspartataminotransferase (AST) (7,4 bzw. 3,3 %) und erhöhte alkalische Phosphatase im Blut (2,1 % bzw. 1,1 %) zurückzuführen ist. Nebenwirkungen von Schweregrad 3 wurden bei 1,6 % bzw. 0,5 % und Nebenwirkungen von Schweregrad 4 wurden bei 0,2 % bzw. 0,1 % der mit Nerlynx bzw. Placebo behandelten Patienten berichtet. ALT von Schweregrad 3 wurde bei 1,1 % bzw. 0,2 % und ALT von Schweregrad 4 wurde bei 0,2 % bzw. 0,0 % der mit Nerlynx bzw. Placebo behandelten Patienten berichtet. AST von Schweregrad 3 wurde bei 0,5 % bzw. 0,3 % und AST von Schweregrad 4 wurde bei 0,2 % bzw. 0,0 % der mit Nerlynx bzw. Placebo behandelten Patienten berichtet. Es gab keine Nebenwirkungen von Schweregrad 3 oder 4 in Verbindung mit erhöhter Bilirubinkonzentration im Blut.

### Sonstige besondere Patientengruppen

#### *Ältere Patienten*

In der Phase-III-Pivotstudie ExteNET (3004) betrug das Durchschnittsalter 52 Jahre im Nerlynx-Studienarm. 1 236 Patienten waren < 65 Jahre alt, 172 waren ≥ 65 Jahre alt, von ihnen hatten 25 ein Alter von 75 Jahren oder mehr.

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

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

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

#### *Ethnische Gruppen*

In der Phase-III-Pivotstudie ExteNET (3004) war die Häufigkeit unter Behandlung auftretender unerwünschter Ereignisse (TEAEs) in der Systemorganklasse (SOC) für Haut- und Unterhauterkrankungen bei mit Nerlynx behandelten asiatischen Patienten höher als bei kaukasischen Patienten (56,4 % bzw. 34,5 %), während sie bei Placebo-Patienten vergleichbar war (24,9 % bzw. 22,8 %). Gepoolte Sicherheitsdaten von 1 710 mit Nerlynx-Monotherapie behandelten Patienten zeigten eine höhere Inzidenz dermatologischer Toxizitäten bei asiatischen Patienten (57,1 %) gegenüber kaukasischen Patienten (34,6 %).

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

### Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen

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

## 4.9 Überdosierung

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

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

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

## 5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

### 5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Antineoplastische Mittel, Andere antineoplastische Mittel, Proteinkinase-Inhibitoren, ATC-Code: L01XE45

#### Wirkmechanismus

Neratinib ist ein irreversibler Tyrosinkinasehemmer (TKI) des viralen Onkogen-Homologs der Erythroblastenleukämie (ERBB), der die Signaltransduktion des Mitogen-Wachstumsfaktors durch kovalente Bindung mit hoher Affinität an der ATP-Bindungsstelle von 3 epidermalen Wachstumsfaktorrezeptoren (EGFRs) blockiert: EGFR (codiert als ERBB1), HER2 (codiert als ERBB2) und HER4 (codiert als ERBB4) oder ihre aktiven Heterodimere mit HER3 (codiert als ERBB3). Dadurch wird eine nachhaltige Hemmung dieser wachstumsfördernden Pfade bei Brustkrebs mit HER2-Amplifizierung oder -Überexpression oder HER2-Mutation erreicht. Neratinib bindet sich an den HER2-Rezeptor, verringert die EGFR- und HER2-Autophosphorylierung der nachgelagerten MAPK- und AKT-Signalpfade und hemmt stark die Tumorzellproliferation in vitro. Neratinib hemmte EGFR- und/oder HER2-exprimierende Karzinomzelllinien mit einer zellulären IC50 < 100 nM.

#### Klinische Wirksamkeit und Sicherheit

In der multizentrischen, randomisierten, doppelblinden, placebokontrollierten Phase-III-Pivotstudie ExteNET (3004) wurden 2 840 Frauen mit HER2-positivem Brustkrebs (lokal bestätigt durch Laboruntersuchung) im Frühstadium, die die adjuvante Behandlung mit Trastuzumab abgeschlossen hatten, 1:1 randomisiert und erhielten ein Jahr lang täglich entweder Nerlynx oder ein Placebo. Der Median für das Alter in der zu behandelnden (ITT) Population betrug 52,3 Jahre (59,9 % waren  $\geq$  50 Jahre alt, 12,3 % waren  $\geq$  65 Jahre alt); 81,0 % waren kaukasische Patientinnen, 2,6 % waren schwarze oder afroamerikanische Patientinnen, 13,6 % waren asiatische Patientinnen und 2,9 % waren sonstige Patientinnen. Zum Baseline-Zeitpunkt hatten 57,4 % eine Hormonrezeptor-positive Erkrankung (definiert als ER-positiv und/oder PgR-positiv), 23,6 % wiesen keine Lymphknotenmetastasen auf, 46,8 % hatten einen bis drei positive Lymphknoten und 29,6 % hatten vier oder mehr positive Lymphknoten. Etwa 10 % der Patientinnen hatten Stadium-I-Tumore, etwa 40 % hatten Stadium-II-Tumore und etwa 30 % hatten Stadium-III-Tumore. Der Median für den Zeitraum von der letzten adjuvanten Trastuzumab-Behandlung bis zur Randomisierung lag bei 4,5 Monaten.

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

Die primäre Analyse der Studie 2 Jahre nach der Randomisierung zeigte, dass Nerlynx das Risiko für Wiederauftreten einer invasiven Erkrankung oder Tod um 34 % (HR=0,66 mit 95 % KI (0,49, 0,90), zweiseitiges p=0,008) in der ITT-Population verringerte.

**Tabelle 6: Primäre Wirksamkeitsanalysen – ITT- und Hormonrezeptor-positive Populationen, bei denen der Abschluss der Trastuzumab-Therapie weniger als ein Jahr zurückliegt.**

Variable	Geschätzte Raten für 2-jährige Ereignisfreiheit <sup>1</sup> (%)		Hazard-Ratio (95 % KI) <sup>2</sup>	P-Wert <sup>3</sup>
	Nerlynx (N=1420)	Placebo (N=1420)		
<b>ITT-Population</b>				
Überleben frei von invasiver Erkrankung	94,2	91,9	0,66 (0,49, 0,90)	0,008
krankheitsfreies Überleben, einschließlich duktalem Karzinom in situ	94,2	91,3	0,61 (0,45, 0,83)	0,001
Überleben frei von Fernmetastasen	95,3	94,0	0,74 (0,52, 1,05)	0,094
Zeit bis zum Wiederauftreten von Fernmetastasen	95,5	94,2	0,73 (0,51, 1,04)	0,087
ZNS-Rezidiv	0,92	1,16	–	0,548
<b>Hormonrezeptor-positive Population, bei der der Abschluss der Trastuzumab-Therapie weniger als ein Jahr zurückliegt</b>				
	Nerlynx (N=670)	Placebo (N=664)	Hazard-Ratio (95 % KI) <sup>2</sup>	P-Wert <sup>3</sup>
Überleben frei von invasiver Erkrankung	95,3	90,8	0,49 (0,30, 0,78)	0,002
krankheitsfreies Überleben, einschließlich duktalem Karzinom in situ	95,3	90,0	0,45 (0,28, 0,71)	<0,001
Überleben frei von Fernmetastasen	96,1	92,9	0,53 (0,31, 0,88)	0,015
Zeit bis zum Wiederauftreten von Fernmetastasen	96,3	93,3	0,53 (0,30, 0,89)	0,017
ZNS-Rezidiv	0,34	1,01	–	0,187

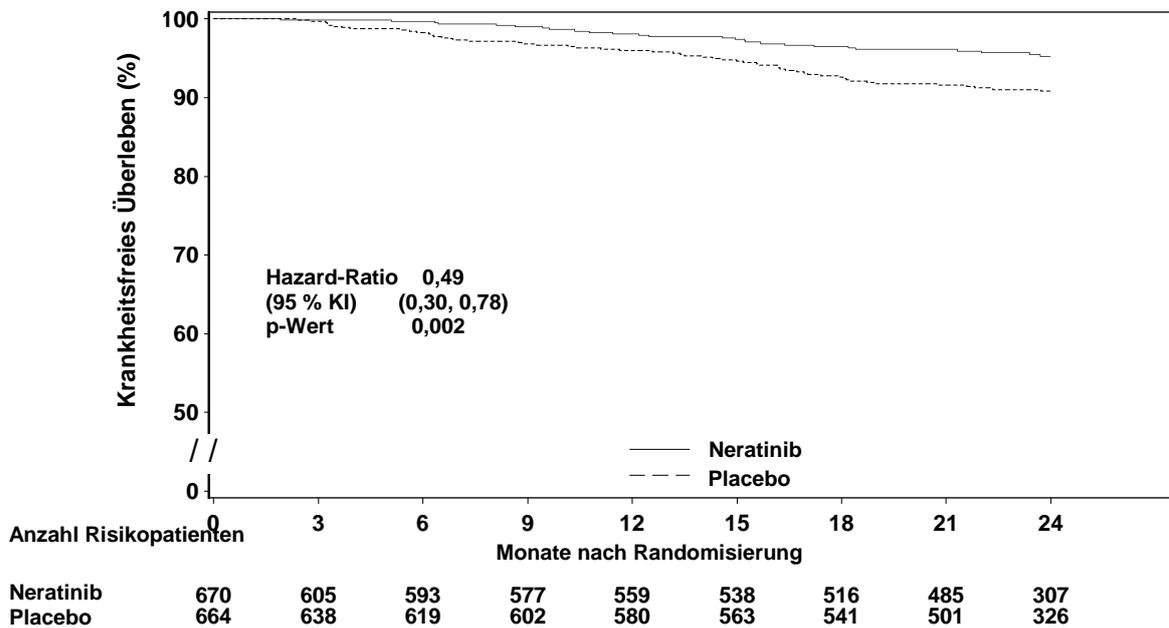
ZNS = Zentralnervensystem

<sup>1</sup> Ereignisfreie Raten für alle Endpunkte mit Ausnahme von ZNS-Wiederauftreten, da in diesem Fall die kumulative Inzidenz berichtet wird.

<sup>2</sup> Nicht stratifiziertes Proportional-Hazard-Modell von Cox

<sup>3</sup> Nicht stratifizierter, zweiseitiger Log-Rank-Test für alle Endpunkte mit Ausnahme von ZNS-Wiederauftreten, da in diesem Fall die Gray-Methode verwendet wurde.

**Abbildung 1: Kaplan-Meier-Grafik für krankheitsfreies Überleben – Hormonrezeptor-positive Population, bei der der Abschluss der Trastuzumab-Therapie weniger als ein Jahr zurückliegt.**

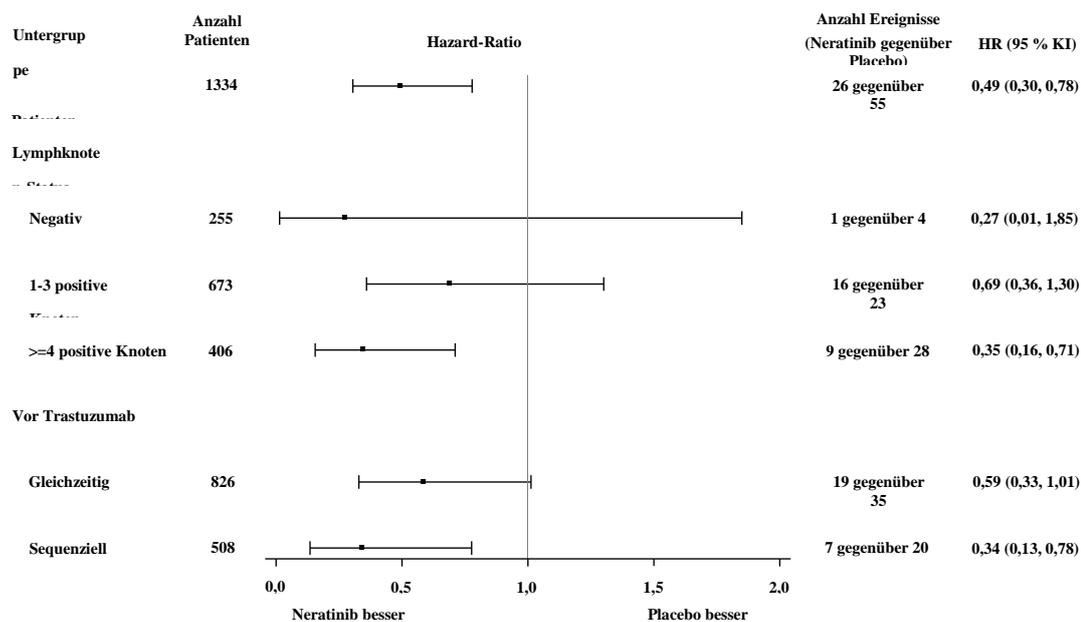


Etwa 75 % der Patienten willigten in eine über 24 Monate hinausgehende Nachuntersuchung ein. Beobachtungen mit fehlenden Daten wurden zum Datum der letzten Untersuchung zensiert. Der Nutzen der Behandlung mit Nerlynx gegenüber Placebo blieb nach fünf Jahren bestehen, die Effektgröße kann jedoch nicht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

Bei Hormonrezeptor-negativen Patienten betrug die Hazard-Ratio für iDFS nach 2 Jahren unabhängig von der Zeit seit der Trastuzumab-Therapie 0,93 mit einem 95 % KI von 0,60 bis 1,43. In dieser Population wurde die Wirksamkeit nicht nachgewiesen.

Der relative Nutzen der Behandlung mit Nerlynx für hormonrezeptor-positive Patienten innerhalb von im Voraus festgelegten Patientenuntergruppen wird in Abbildung 2 dargestellt.

**Abbildung 2: Hormonrezeptor-positive Patienten, krankheitsfreies Überleben nach Patientenuntergruppe**



### Kinder und Jugendliche

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

### **5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften**

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

#### Resorption

Die Resorption nach der oralen Verabreichung von 240 mg war langsam und die Peak-Plasmakonzentrationen von Neratinib traten etwa 7 Stunden nach der Verabreichung auf. Eine mit Nahrung eingenommene Einzeldosis von 240 mg Neratinib steigerte  $C_{max}$  und AUC um etwa 17 % bzw. 23 % im Vergleich zur Verabreichung auf nüchternen Magen. Eine mit einer stark fetthaltigen Mahlzeit eingenommene orale Dosis von 240 mg Neratinib steigerte sowohl  $C_{max}$  als auch AUC um etwa 100 %.

#### Verteilung

Die Bindung von Neratinib an humane Plasmaproteine, einschließlich der kovalenten Bindung an humanem Serumalbumin (HSA), war größer als 98 % und unabhängig von der Konzentration. Neratinib stellte hauptsächlich eine Bindung zu HSA und humanem  $\alpha$ 1-Säure-Glykoprotein (AAG) her. In-vitro-Studien haben gezeigt, dass Neratinib ein Substrat für  $\alpha$ -Glykoprotein (P-gp) ist. Neratinib zeigte in vitro mit einem berichteten  $IC_{50}$ -Wert von  $> 10 \mu M$  keine potente Hemmung der BSEP-Efflux-Transporteraktivität. Bei  $10 \mu M$  schien Neratinib die BCRP-Efflux-Transporter zu hemmen. Neratinib wirkte nicht hemmend auf die Aufnahme-Transporter OATP1B1\*1a, OATP1B3, OAT1, OAT3 und OCT2 mit berichteten  $IC_{50}$ -Werten von  $> 10 \mu M$ . Neratinib wirkte hemmend auf den Aufnahme-Transporter OCT1 mit einem  $IC_{50}$ -Wert von  $2,9 \mu M$ .

#### Biotransformation

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

Ein vorläufiges Metabolit-Profilung in humanem Plasma deutet darauf hin, dass Neratinib nach der oralen Verabreichung oxidativ mittels CYP3A4 verstoffwechselt wird. Als zirkulierende Neratinib-Metabolite sind u. a. Pyridin-N-Oxid (M3), N-Dimethyl-Neratinib (M6), Neratinib-Dimethylamin-N-Oxid (M7) und Spuren von Hydroxyl-Neratinib-N-Oxide und Neratinib-bis-N-Oxide (M11) vorhanden. Neratinib ist bei gesunden Studienteilnehmern die vorwiegende Komponente in der Plasma- und systemischen Exposition gegenüber den Metaboliten (M3, M6, M7 und M11), nachdem die orale Verabreichung von Neratinib zwischen 10 % und 33 % niedriger als bei der Elternsubstanz ist. Es wurde gezeigt, dass die Metaboliten M3, M6, M7 und M11 ähnliche Potenzen wie Neratinib in In-vitro-Enzym- (Bindungs-Assays) oder zellbasierten Assays gegenüber Zellen haben, die ERBB1, ERBB2 (HER2) und ERBB4 exprimieren.

#### Elimination

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

#### Neratinib wird hauptsächlich über den Stuhlgang ausgeschieden

Nach der oralen Verabreichung einer einzelnen radioaktiv markierten Dosis von 200 mg Neratinib-Lösung wurden 97,1 % und 1,1 % der verabreichten Dosis im Stuhl bzw. Urin nachgewiesen. Die Exkretion war schnell und vollständig, wobei der Großteil der Radioaktivität (61 %) innerhalb von 96 Stunden und 98 % nach 10 Tagen wiedergefunden wurde. Es ist nicht bekannt, ob die Ausscheidung als unveränderter Wirkstoff oder in Form von Metaboliten erfolgt.

#### Pharmakokinetische/pharmakodynamische Zusammenhänge

##### *Nierenfunktionsstörung*

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

##### *Leberfunktionsstörung*

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

### **5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit**

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

#### Karzinogenese, Mutagenese

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

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

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

#### Reproduktionstoxizität

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

## **6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN**

### **6.1 Verzeichnis der sonstigen Bestandteile**

#### Tablettenkern

Mannitol (E421)

Mikrokristalline Cellulose

Crospovidon

Povidon

Hochdisperses Siliciumdioxid

Magnesiumstearat

#### Tablettenüberzug

Poly(vinylalkohol)

Titandioxid (E171)

Macrogol

Talkum

Eisen(III)-oxid (E172)

### **6.2 Inkompatibilitäten**

Nicht zutreffend.

### **6.3 Dauer der Haltbarkeit**

2 Jahre.

### **6.4 Besondere Lagerungshinweise**

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

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

### **6.5 Art und Inhalt des Behältnisses**

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

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

Jede Flasche enthält 180 Tabletten.

### **6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung**

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

**7. INHABER DER ZULASSUNG**

Puma Biotechnology, Ltd.  
11th Floor, Whitefriars, Lewins Mead  
Bristol  
BS1 2NT  
Vereinigtes Königreich

**8. ZULASSUNGSNUMMER(N)**

EU/1/18/1311/001

**9. DATUM DER ERTEILUNG DER ERSTZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG**

**10. STAND DER INFORMATION**

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

## **ANHANG II**

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

## **A. HERSTELLER, DER FÜR DIE CHARGENFREIGABE VERANTWORTLICH IST**

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

AndersonBrecon (UK) Limited  
Pharos House, Wye Valley Business Park  
Brecon Road  
Hay-on-Wye  
Hereford  
HR3 5PG  
VEREINIGTES KÖNIGREICH

## **B. BEDINGUNGEN ODER EINSCHRÄNKUNGEN FÜR DIE ABGABE UND DEN GEBRAUCH**

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

## **C. SONSTIGE BEDINGUNGEN UND AUFLAGEN DER GENEHMIGUNG FÜR DAS INVERKEHRBRINGEN**

- **Regelmäßig aktualisierte Unbedenklichkeitsberichte**

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

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

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

- **Risikomanagement-Plan (RMP)**

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

Ein aktualisierter RMP ist einzureichen:

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

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

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

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

- Schulungsmaterial für Ärzte
- Informationsmaterialien für Patienten

**Das Schulungsmaterial für Ärzte** muss Folgendes enthalten:

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

Die Informationsmaterialien für Patienten müssen Folgendes enthalten:

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

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

- Produktbezeichnung, Wirkstoff und zugelassene Indikationen des Produkts

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

**ANHANG III**  
**ETIKETTIERUNG UND PACKUNGSBEILAGE**

## **A. ETIKETTIERUNG**

**ANGABEN AUF DER ÄUSSEREN UMHÜLLUNG UND AUF DEM BEHÄLTNIS  
KARTON UND FLASCHE**

**1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS**

Nerlynx 40 mg Filmtabletten  
Neratinib

**2. WIRKSTOFF(E)**

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

**3. SONSTIGE BESTANDTEILE**

**4. DARREICHUNGSFORM UND INHALT**

180 Tabletten

**5. HINWEISE ZUR UND ART(EN) DER ANWENDUNG**

Vor Gebrauch Packungsbeilage lesen.  
Zum Einnehmen.

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

Arzneimittel für Kinder unzugänglich aufbewahren.

**7. WEITERE WARNHINWEISE, FALLS ERFORDERLICH**

Nicht das Trockenmittel verschlucken.

**8. VERFALLDATUM**

Verwendbar bis

**9. BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE AUFBEWAHRUNG**

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

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

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

**11. NAME UND ANSCHRIFT DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS**

Puma Biotechnology, Ltd.  
Bristol  
BS1 2NT  
Vereinigtes Königreich

**12. ZULASSUNGSNUMMER**

EU/1/18/1311/001

**13. CHARGENBEZEICHNUNG**

Ch.-B.

**14. VERKAUFSABGRENZUNG**

**15. HINWEISE FÜR DEN GEBRAUCH**

**16. ANGABEN IN BLINDENSCHRIFT**

Nerlynx 40 mg

**17. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – 2D-BARCODE**

2D-Barcode mit individuellem Erkennungsmerkmal.

**18. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – VOM MENSCHEN LESBARES FORMAT**

PC:  
SN:  
NN:

## **B. PACKUNGSBEILAGE**

## **Gebrauchsinformation: Information für Patienten**

### **Nerlynx 40 mg Filmtabletten** Neratinib

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

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

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

#### **Was in dieser Packungsbeilage steht**

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

#### **1. Was ist Nerlynx und wofür wird es angewendet?**

##### **Was ist Nerlynx?**

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

##### **Wofür wird Nerlynx angewendet?**

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

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

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

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

##### **Wie wirkt Nerlynx?**

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

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

### **Nerlynx darf nicht eingenommen werden,**

- wenn Sie allergisch gegen Neratinib oder einen der in Abschnitt 6 genannten sonstigen Bestandteile dieses Arzneimittels sind.

### **Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen**

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

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

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

### **Tests und Überprüfungen auf Leberprobleme**

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

### **Kinder und Jugendliche**

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

### **Einnahme von Nerlynx zusammen mit anderen Arzneimitteln**

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

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

- Ketoconazol – ein Arzneimittel gegen Pilzinfektionen
- Rifampin – ein Arzneimittel gegen Tuberkulose (TB)
- Digoxin – ein Arzneimittel gegen Herzprobleme
- Arzneimittel zur Behandlung von Magenbeschwerden, wie
  - Lansoprazol, Omeprazol oder ähnliche Arzneimittel, die als „Protonenpumpenhemmer“ bzw. PPIs bezeichnet werden, sowie Ranitidin, Cimetidin oder ähnliche Arzneimittel, die als „H2-Rezeptorantagonisten“ bezeichnet werden, werden nicht empfohlen.
  - Antiazida – zwischen der Dosis dieser Arzneimittel und der Einnahme von Nerlynx sollten mindestens 3 Stunden liegen.

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

### **Einnahme von Nerlynx zusammen mit Nahrungsmitteln und Getränken**

Nehmen Sie während der Anwendung von Nerlynx keine Grapefruit zu sich. Essen Sie keine Grapefruit, trinken Sie keinen Grapefruit-Saft und nehmen Sie keine Ergänzungsmittel ein, die Grapefruit enthalten könnten. Der Grund dafür ist, dass sich Grapefruit auf die Wirkung von Nerlynx auswirken kann.

### **Schwangerschaft**

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

## **Verhütung**

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

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

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

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

## **Stillzeit**

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

## **Verkehrstüchtigkeit und Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen**

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

## **3. Wie ist Nerlynx einzunehmen?**

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

### **Wie viel Nerlynx ist einzunehmen?**

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

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

Die Behandlungsdauer beträgt ein Jahr.

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

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

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

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

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

#### **Wenn Sie die Einnahme von Nerlynx vergessen haben**

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

#### **Wenn Sie die Einnahme von Nerlynx abbrechen**

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

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

## **4. Welche Nebenwirkungen sind möglich?**

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

### **Durchfall**

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

### **Bitte sprechen Sie mit Ihrem Arzt, wenn**

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

### **Leberprobleme**

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

### **Andere Nebenwirkungen**

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

**Sehr häufig:** kann mehr als 1 von 10 Behandelten betreffen

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

**Häufig:** kann bis zu 1 von 10 Behandelten betreffen

- brennendes Gefühl beim Urinieren und häufiger, starker Harndrang (mögliche Symptome einer Harnwegsinfektion)
- Dehydratation
- Nasenbluten
- leichte Magenbeschwerden

- Mundtrockenheit
- veränderte Werte in Leber-Bluttests
- Probleme mit den Nägeln, einschließlich Brüchigkeit oder Farbänderung der Nägel
- trockene Haut, einschließlich brüchiger Haut
- Änderungen beim Nierenfunktionstest
- Gewichtsverlust

**Gelegentlich:** kann 1 von 1 000 Behandelten betreffen

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

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

### **Meldung von Nebenwirkungen**

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

## **5. Wie ist Nerlynx aufzubewahren?**

Bewahren Sie dieses Arzneimittel für Kinder unzugänglich auf.

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

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

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

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

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

## **6. Inhalt der Packung und weitere Informationen**

### **Was Nerlynx enthält**

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

**Wie Nerlynx aussieht und Inhalt der Packung**

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

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

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

**Pharmazeutischer Unternehmer**

Puma Biotechnology, Ltd.  
11th Floor, Whitefriars, Lewins Mead  
Bristol  
BS1 2NT  
Vereinigtes Königreich

**Hersteller**

AndersonBrecon  
(UK) Limited  
Pharos House, Wye Valley Business Park  
Brecon Road, Hay-on-Wye  
Hereford HR3 5PG  
Vereinigtes Königreich

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

**Weitere Informationsquellen**

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

---