

▼ 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 × 4,3 mm und ist 3,1 mm dick.

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

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

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

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

Dosierung

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

Dosisanpassungen bei Nebenwirkungen

Es wird empfohlen, die Dosis von Nerlynx im Hinblick auf die Sicherheit und Verträglichkeit des jeweiligen Patienten anzupassen. Das Management bestimmter Nebenwirkungen kann eine Unterbrechung der Einnahme und/oder eine Verringerung der Dosis entsprechend Tabelle 1, Tabelle 2, Tabelle 3 und Tabelle 4 erforderlich machen.

Die Behandlung mit Nerlynx ist bei Patienten zu beenden, die

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

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

Tabelle 1: Änderungen der Nerlynx-Dosis bei Nebenwirkungen

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

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

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

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

† Gemäß CTCAE v4.0

Dosisanpassungen bei Durchfall

Die Behandlung von Durchfall erfordert die korrekte Anwendung eines Durchfallmedikaments, Ernährungsänderungen und eine angemessene Änderung der Nerlynx-Dosis. Leitlinien zur Anpassung der Nerlynx-Dosis bei Durchfall finden Sie in Tabelle 3 auf Seite 2.

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 Dia-

lysepatienten 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 4 auf Seite 2. (siehe Abschnitt 4.4).

Ältere Patienten

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

Kinder und Jugendliche

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

Art der Anwendung

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

4.3 Gegenanzeigen

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

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

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

Gleichzeitige Verabreichung milder CYP3A4-/Pgp-Hemmer:

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

Schwere Leberinsuffizienz (Child Pugh C).

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorichtsmaßnahmen 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.

Tabelle 3: Dosisanpassungen bei Durchfall

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

* Gemäß CTCAE v4.0

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

‡ Trotz optimaler medizinischer Behandlung

Tabelle 4: Dosisanpassungen bei Lebertoxizität

Schweregrad der Lebertoxizität*	Maßnahme
<ul style="list-style-type: none"> ALT Schweregrad 3 (> 5–20 × ULN) ODER Bilirubin Schweregrad 3 (> 3–10 × ULN) 	<ul style="list-style-type: none"> Nerlynx absetzen bis zur Erholung auf ≤ Schweregrad 1 Alternative Ursachen beurteilen Bei Erholung auf ≤ 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.
<ul style="list-style-type: none"> ALT Schweregrad 4 (> 20 × ULN) ODER Bilirubin Schweregrad 4 (> 10 × ULN) 	<ul style="list-style-type: none"> Nerlynx permanent absetzen Alternative Ursachen beurteilen

ULN= Oberer Normgrenzwert; ALT= Alaninaminotransferase

* Gemäß CTCAE v4.0

Ältere Patienten

Ältere Patienten (≥ 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 ≥ 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 Antazidums sollten zwischen der Einnahme der Nerlynx-Dosis und der Einnahme des Antazidums 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 Pgp-Hemmern

Begleitbehandlungen mit starken CYP3A4- und Pgp-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 Rifampicin, 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, Rifampicin, 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 (Pgp-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 Pgp-Aktivität im Gastrointestinaltrakt aufgrund einer präsystemischen Hemmung zu betreffen. Diese präsystemische Interaktion von Neratinib mit Digoxin könnte für Pgp-Substrate mit einem engen, therapeutischen Fenster (z. B. Dabigatran, Digoxin und Fexofenadin) klinisch relevant sein. Patienten, die begleitend mit Wirkstoffen behandelt werden, deren Metabolismus Pgp-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 1710 Patienten aufgelistet.

Die MedDRA-Datenbank für die Häufigkeitskonvention und Systemorganklassen wurde zur Klassifizierung der Häufigkeit verwendet:
 Sehr häufig ($\geq 1/10$)
 Häufig ($\geq 1/100$, $< 1/10$)
 Gelegentlich ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$)
 Selten ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$)
 Sehr selten ($< 1/10.000$)
 Nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar)

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

Siehe Tabelle 5

Beschreibung ausgewählter Nebenwirkungen

Durchfall

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

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

Der Median für die Dauer einer einzelnen Durchfallepisode eines beliebigen Schweregrads lag bei 2 Tagen. Der Median für die kumulierte Dauer von Durchfall eines beliebigen Schweregrads lag bei 59 Tagen und der Median für die kumulierte Dauer von Durchfall mit Schweregrad 3 lag bei 5 Tagen.

Durchfall war zudem die Nebenwirkung, die am häufigsten zum Absetzen des Arzneimittels führte: 14,4% der mit Nerlynx und ohne Loperamid-Prophylaxe behandelten Patienten setzten die Behandlung aufgrund von Durchfall ab. Dosisreduktionen wurden bei 24,7% der mit Nerlynx behandelten Patienten vorgenommen.

Ausschlag

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

Nagelerkrankungen

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

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

Lebertoxizität

Leberbedingte Nebenwirkungen wurden in der Phase-III-Pivotstudie ExteNET (3004)

Tabelle 5: Nebenwirkungen aufgrund von Nerlynx in Monotherapie-Brustkrebsstudien

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

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

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

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

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 vom Schweregrad 3 wurden bei 1,6% bzw. 0,5% und Nebenwirkungen vom Schweregrad 4 wurden bei 0,2% bzw. 0,1% der mit Nerlynx bzw. Placebo behandelten Patienten berichtet. ALT vom Schweregrad 3 wurde bei 1,1% bzw. 0,2% und ALT vom Schweregrad 4 wurde bei 0,2% bzw. 0,0% der mit Nerlynx bzw. Placebo behandelten Patienten berichtet. AST vom Schweregrad 3 wurde bei 0,5% bzw. 0,3% und AST vom Schweregrad 4 wurde bei 0,2% bzw. 0,0% der mit Nerlynx bzw. Placebo behandelten Patienten berichtet. Es gab keine Nebenwirkungen vom Schweregrad 3 oder 4 in Verbindung mit erhöhter Bilirubinkonzentration im Blut.

Sonstige besondere Patientengruppen

Ältere Patienten

In der Phase-III-Pivotstudie ExteNET (3004) betrug das Durchschnittsalter 52 Jahre im Nerlynx-Studienarm. 1236 Patienten waren < 65 Jahre alt, 172 waren ≥ 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%), Dehydratation (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 1710 mit Nerlynx-Monotherapie behandelten Patienten

ten 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 vom 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 schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen (SUEs) in der SOC für Hauterkrankungen zwischen den asiatischen und kaukasischen Untergruppen. Die häufigsten TEAEs in der SOC für Hauterkrankungen, welche häufiger bei asiatischen Patienten als bei kaukasischen Patienten auftraten, waren Ausschlag (29,4 % bzw. 13,5 %), palmar-plantare Erythrodyssästhesie (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 dem Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte, Abt. Pharmakovigilanz, Kurt-Georg-Kiesinger-Allee 3, D-53175 Bonn, Website: www.bfarm.de 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 Dosisesskalationsstudie 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-Homo-

logs der Erythroblastenleukämie (ERBB), der die Signaltransduktion des mitogenen Wachstumsfaktors durch kovalente Bindung mit hoher Affinität an der ATP-Bindungsstelle von 3 epidermalen Wachstumsfaktorrezeptoren (EGFRs) blockiert: EGFR (codiert als ERBB1), HER2 (codiert als ERBB2) und HER4 (codiert als ERBB4) oder ihre aktiven Heterodimere mit HER3 (codiert als ERBB3). Dadurch wird eine nachhaltige Hemmung dieser wachstumsfördernden Pfade bei Brustkrebs mit HER2-Amplifizierung oder -Überexpression oder HER2-Mutation erreicht. Neratinib bindet sich an den HER2-Rezeptor, verringert die EGFR- und HER2-Autophosphorylierung der nachgelagerten MAPK- und AKT-Signalfade 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 2840 Frauen mit HER2-positivem Brustkrebs (lokal bestätigt durch Laboruntersuchung) im Frühstadium, die eine adjuvante Behandlung mit Trastuzumab abgeschlossen hatten, 1:1 randomisiert und erhielten ein Jahr lang täglich entweder Nerlynx oder ein Placebo. Das mediane Alter in der zu behandelnden (ITT) Population betrug 52,3 Jahre (59,9 % waren ≥ 50 Jahre alt, 12,3 % waren ≥ 65 Jahre alt); 81,0 % waren kaukasische Patientinnen, 2,6 % waren schwarze oder afroamerikanische Patientinnen, 13,6 % waren asiatische Patientinnen und 2,9 % waren sonstige Patientinnen. Zum Baseline-Zeitpunkt hatten 57,4 % eine Hormonrezeptor-positiv 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.

Siehe Abbildung 1 auf Seite 6

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-positiv Patienten innerhalb von im Voraus festgelegten Patientenuntergruppen wird in Abbildung 2 auf Seite 7 dargestellt.

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 humanes Serumalbumin (HSA), war größer als 98 % und unabhängig von der Konzentration. Neratinib bindet hauptsächlich an HSA und humanes α1-Säureglykoprotein (AAG). *In-vitro*-Studien haben gezeigt, dass Neratinib ein Substrat für P-Glykoprotein (PgP) ist. Neratinib zeigte *in vitro* mit einem berichteten IC₅₀-Wert von > 10 μM keine potente Hemmung der BSEP-Efflux-Transporteraktivität. Bei 10 μM 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 IC₅₀-Werten von > 10 μM. Neratinib wirkte hemmend auf den Aufnahme-Transporter OCT1 mit einem IC₅₀-Wert von 2,9 μM.

Biotransformation

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

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 ¹ (%)		Hazard-Ratio (95 % KI) ²	P-Wert ³
	Nerlynx (N = 1420)	Placebo (N = 1420)		
ITT-Population				
Überleben frei von invasiver Erkrankung	94,2	91,9	0,66 (0,49; 0,90)	0,008
krankheitsfreies Überleben, einschließlich duktales in-situ-Karzinom	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
Hormonrezeptor-positive Population , bei der der Abschluss der Trastuzumab-Therapie weniger als ein Jahr zurückliegt				
	Nerlynx (N = 670)	Placebo (N = 664)	Hazard-Ratio (95 % KI) ²	P-Wert ³
Überleben frei von invasiver Erkrankung	95,3	90,8	0,49 (0,30; 0,78)	0,002
krankheitsfreies Überleben, einschließlich duktales in-situ-Karzinom	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

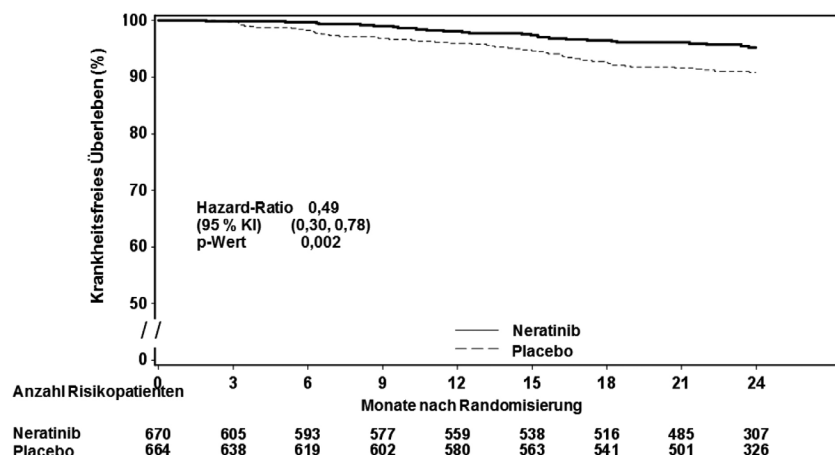
ZNS = Zentralnervensystem

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

² Nicht stratifiziertes proportionales Hazard-Modell nach Cox.

³ 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.



Ein vorläufiges Metaboliten-Profil in humanem Plasma deutet darauf hin, dass Neratinib nach der oralen Verabreichung oxidativ mittels CYP3A4 verstoffwechselt wird. Als zirkulierende Neratinib-Metabolite sind u. a.

Pyridin-N-Oxid (M3), N-Dimethyl-Neratinib (M6), Neratinib-Dimethylamin-N-Oxid (M7) und Spuren von Hydroxyl-Neratinib-N-Oxid und Neratinib-bis-N-Oxid (M11) vorhanden. Neratinib ist bei gesunden Studienteil-

nehmern 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 Reinsubstanz ist. Es wurde gezeigt, dass die Metabolite 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 radioaktiv markierten Einzeldosis 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 das etwa 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 klastogen noch mutagen.

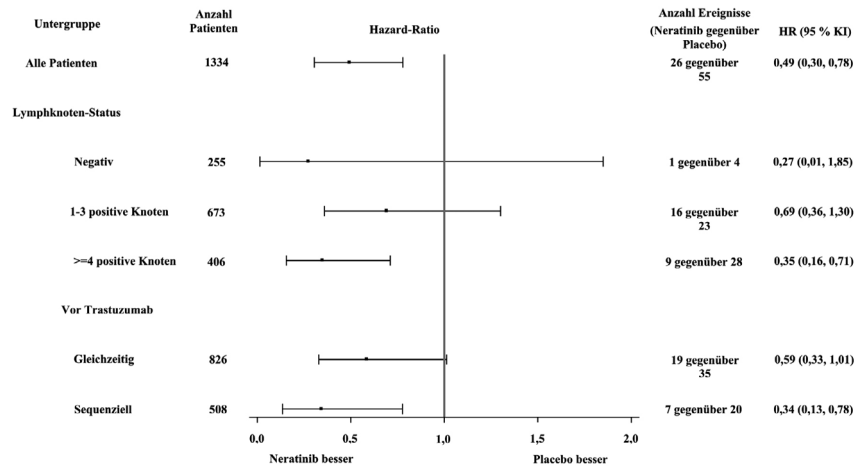
Die Neratinib-Metabolite M3, M6, M7 und M11 sind negativ in der Standardreihe der *In-vitro*-Genotoxizitätsstudien.

Eine 6-monatige Studie zur Karzinogenität bei transgenen Tg.rash2-Mäusen und die 2-Jahres-Daten 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 wur-

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



den jedoch Letalität des Embryos/Fötus und morphologische Anomalien beim Fötus (z. B. gewölbter Kopf, Dilatation der Gehirnvatrikel, 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
- Hochdispertes Siliciumdioxid
- Magnesiumstearat

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

6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

3 Jahre.

6.4 Besondere Lagerungshinweise

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

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

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Weiß, runde 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

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

8. ZULASSUNGSNUMMER(N)

EU/1/18/1311/001

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ERSTZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Datum der Erteilung der Zulassung:
31. August 2018

10. STAND DER INFORMATION

Oktober 2019

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

Zentrale Anforderung an:

Rote Liste Service GmbH

Fachinfo-Service

Mainzer Landstraße 55

60329 Frankfurt