

**1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS**

Nerlynx® 40 mg Filmtabletten

**2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG**

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

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

**3. DARREICHUNGSFORM**

Filmtablette.

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

**4. KLINISCHE ANGABEN**

**4.1 Anwendungsgebiete**

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

**4.2 Dosierung und Art der Anwendung**

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

Dosierung

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

**Dosisanpassungen bei Nebenwirkungen**

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

Nerlynx® sollte bei Patienten abgesetzt werden, 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.

**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).

**Ausgelassene Dosis**

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

**Grapefruit und Granatapfel**

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

**Verwendung von CYP3A4-/P-gp-Hemmern**

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

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

dann auf 120 mg für mindestens 1 Woche und anschließend auf 160 mg als maximale Tagesdosis erhöhen. Der Patient sollte sorgfältig überwacht werden, insbesondere bezüglich der Wirkung auf den Gastrointestinaltrakt, einschließlich Durchfall und Lebertoxizität.

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

**H<sub>2</sub>-Rezeptor-Antagonisten und Antazida**

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

**Besondere Patientengruppen**

**Patienten mit Nierenfunktionsstörung**

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

**Patienten mit Leberfunktionsstörung**

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

**Ältere Patienten**

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

**Kinder und Jugendliche**

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

Art der Anwendung

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

**4.3 Gegenanzeigen**

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

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

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

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

**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 ≥ 7 Stuhlgänge pro Tag gegenüber Baseline; Inkontinenz; Krankenhauseinweisung indiziert; eingeschränkte Möglichkeit der Eigenversorgungs-tätigkeiten des täglichen Lebens] über einen Zeitraum von ≤ 2 Tagen</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Durchfallbehandlung anpassen</li> <li>Ernährung ändern</li> <li>Flüssigkeitsaufnahme von etwa 2 l/ Tag sicherstellen, um Dehydratation zu vermeiden</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> </ul>
<ul style="list-style-type: none"> <li>Jeder Schweregrad mit Komplikation†</li> <li>Durchfall mit Schweregrad 2, der 5 Tage oder länger anhält‡</li> <li>Durchfall mit Schweregrad 3, der zwischen 2 Tagen und 3 Wochen anhält‡</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Nerlynx®-Behandlung unterbrechen</li> <li>Ernährung ändern</li> <li>Flüssigkeitsaufnahme von etwa 2 l/ Tag sicherstellen, um Dehydratation zu vermeiden</li> <li>Wenn in einer Woche oder weniger eine Erholung auf Durchfall mit Schweregrad ≤ 1 eintritt, Nerlynx®-Behandlung mit derselben Dosis fortsetzen.</li> <li>Wenn es länger als eine Woche dauert, bis eine Erholung auf Durchfall mit Schweregrad ≤ 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; Notfall Eingriff 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

**Tabelle 4: Dosisanpassungen bei Lebertoxizität**

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

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

##### Durchfall

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

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

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

##### Ältere Patienten

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

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

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

##### Nierenfunktionsstörung

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

##### Leberfunktion

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

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

##### Linksventrikuläre Funktion

Linksventrikuläre Dysfunktion wurde mit HER2-Hemmung in Verbindung gebracht. Nerlynx® wurde nicht bei Patienten mit weniger als dem unteren Grenzwert für die linksventrikuläre Ejektionsfraktion (LVEF) oder mit einer Krankengeschichte signifikanter

Herzkrankungen untersucht. Bei Patienten mit bekannten Herz-Risikofaktoren sollte, sofern klinisch indiziert, eine Herzüberwachung, einschließlich der Beurteilung der LVEF, durchgeführt werden.

#### Protonenpumpenhemmer, H<sub>2</sub>-Rezeptor-Antagonisten und Antazida

Behandlungen, die den pH-Wert des Magens erhöhen, können die Resorption von Neratinib vermindern und damit die systemische Exposition verringern. Die gleichzeitige Verabreichung mit Protonenpumpeninhibitoren (PPIs) wird nicht empfohlen (siehe Abschnitt 4.5 und 5.2).

Im Falle der Anwendung von H<sub>2</sub>-Rezeptor-Antagonisten oder Antazida sollten die Verabreichungsmodalitäten angepasst werden (siehe Abschnitt 4.2, 4.5 und 5.2).

#### Schwangerschaft

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

#### Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes

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

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

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

#### Grapefruit und Granatapfel

Grapefruit- und Granatapfelsaft kann CYP3A4 und/oder P-gp hemmen und sollte während der Behandlung mit Nerlynx® vermieden werden (siehe Abschnitt 4.2 und 4.5).

#### Begleitbehandlung mit moderaten Induktoren von CYP3A4 und P-gp

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

#### Begleitbehandlung mit P-gp-Substraten

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

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

#### Wirkung anderer Substanzen auf Neratinib

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

#### CYP3A4-/P-gp-Induktoren

Eine klinische Studie hat gezeigt, dass die gleichzeitige Anwendung von starken CYP3A4-/P-gp-Induktoren die Neratinib-

Exposition signifikant vermindert. Daher ist die gleichzeitige Anwendung von Neratinib mit starken CYP3A4-/P-gp-Induktoren (Beispiele für starke Induktoren: Phenytoin, Carbamazepin, Rifampicin oder pflanzliche Präparate, die Johanniskraut/*Hypericum perforatum* enthalten) kontraindiziert. Die gleichzeitige Einnahme von Neratinib mit moderaten CYP3A4-/P-gp-Induktoren wird nicht empfohlen, da dies ebenfalls zu einem Verlust der Wirksamkeit von Neratinib führen kann (Beispiele für moderate Induktoren: Bosentan, Efavirenz, Etravirin, Pheno-barbital, Primidon, Dexamethason) (siehe Abschnitt 4.3 und 5.2).

#### CYP3A4-/P-gp-Hemmer

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

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

#### Protonenpumpenhemmer, H<sub>2</sub>-Rezeptor-Antagonisten und Antazida

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

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

#### Loperamid als Anti-Diarrhoikum

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

#### Wirkung von Neratinib auf andere Substanzen

#### Hormonelle Empfängnisverhütungsmittel

Es ist derzeit nicht bekannt, ob Nerlynx® die Wirksamkeit systemisch wirkender, hormoneller Empfängnisverhütungsmittel

vermindert. Frauen, die systemisch wirkende, hormonelle Empfängnisverhütungsmittel verwenden, sollten daher zusätzlich eine Barrieremethode anwenden (siehe Abschnitt 4.6).

#### P-Glycoprotein-Efflux-Transporter

*In-vitro*-Studien haben gezeigt, dass Neratinib ein Hemmer von P-Glycoprotein (P-gp)-Efflux-Transportern ist. Dies wurde durch eine klinische Studie mit Digoxin als Test-Substrat bestätigt, in der sich eine Steigerung von C<sub>max</sub> um 54 % und der AUC um 32 % zeigte. Dies könnte klinisch relevant sein für Patienten, die gleichzeitig mit Wirkstoffen behandelt werden, die ein enges therapeutisches Fenster aufweisen und bei deren Aufnahme über den Gastrointestinaltrakt P-gp-Transporter beteiligt sind (z. B. Digoxin, Colchicin, Dabigatran, Phenytoin, Statine, Ciclosporin, Everolimus, Sirolimus, Tacrolimus). Diese Patienten sollten sorgfältig überwacht werden (siehe Abschnitt 4.4 und 5.2).

#### Brustkrebsresistenzprotein-Efflux-Transporter

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

### 4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

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

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

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

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

#### Schwangerschaft

Bisher liegen keine Erfahrungen zur Anwendung von Nerlynx® bei Schwangeren vor. Tierexperimentelle Studien haben Letalität des Embryos/Fötus und Fehlbildungen beim Fötus gezeigt (siehe Abschnitt 5.3). Das potenzielle Risiko für Menschen ist nicht bekannt. Nerlynx® sollte während der

Schwangerschaft nicht verwendet werden, außer der klinische Zustand der Frau erfordert eine Behandlung mit Neratinib.

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

#### Stillzeit

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

#### Fertilität

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

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

Nerlynx® hat geringen 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 (≥ 1/10)
- Häufig (≥ 1/100, < 1/10)
- Gelegentlich (≥ 1/1 000, < 1/100)
- Selten (≥ 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 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

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 des Nervensystems</b>	Häufig	Synkope
<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>Leber- und Gallenerkrankungen</b>	Häufig	erhöhte Alaninaminotransferase, erhöhte Aspartataminotransferase
	Gelegentlich	erhöhte Bilirubinkonzentration im Blut
<b>Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes</b>	Sehr häufig	Hautausschlag <sup>2</sup>
	Häufig	Nagelerkrankungen <sup>3</sup> , rissige und trockene Haut
<b>Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen</b>	Sehr häufig	Muskelspasmen
<b>Erkrankungen der Nieren und Harnwege</b>	Häufig	erhöhte Kreatinin-Werte im Blut
	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, follikulärer Hautausschlag, generalisierter Hautausschlag, Ausschlag mit Juckreiz und pustulöser Hautausschlag.

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

mit Nerlynx® behandelten Patienten erlitten eine Nagelerkrankung mit Schweregrad 3.

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

#### Lebertoxizität

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

#### Sonstige besondere Patientengruppen

##### Ältere Patienten

In der Phase-III-Pilotstudie 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 schwerwiegender 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 schwerwiegenden Nebenwirkungen waren Erbrechen (2,3 %), Durchfall (1,7 %), Dehydration (1,2 %) und Niereninsuffizienz (1,2 %).

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

##### Ethnische Gruppen

In der Phase-III-Pilotstudie ExteNET (3004) war die Häufigkeit unter Behandlung auftretender unerwünschter Ereignisse (TEAEs) in der Systemorganklasse (SOC) Erkrankungen der Haut- und des Unterhautgewebes bei mit Nerlynx® behandelten asiati-

schen 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 Unterhautgewebe bei Asiaten einen Schweregrad 1 (43,3 %) und Schweregrad 2 (12,3 %) aufwies. Bei kaukasischen Patienten betrug die Inzidenz von Ereignissen mit Schweregrad 1 und Schweregrad 2 25,6 % bzw. 7,8 %. Die Häufigkeit von Ereignissen des Schweregrades 3 war bei asiatischen und kaukasischen Patienten ähnlich (1,6 % bzw. 1,0 %). Es gab keinen Unterschied in der Häufigkeit von schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen (SUEs) in der SOC für Hauterkrankungen zwischen den asiatischen und kaukasischen Untergruppen. Die häufigsten TEAEs in der SOC für Hauterkrankungen, welche häufiger bei asiatischen Patienten als bei kaukasischen Patienten auftraten, waren Ausschlag (29,4 % bzw. 13,5 %), palmar-plantare Erythrodyasäthese (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 einer Hämodialyse zur Behandlung einer Nerlynx®-Überdosis ist unbekannt. Im Fall einer Überdosis sollten die Verabreichung ausgesetzt und allgemeine, unterstützende Maßnahmen eingeleitet werden.

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

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

#### 5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

##### 5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

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

##### Wirkmechanismus

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

##### Klinische Wirksamkeit und Sicherheit

In der multizentrischen, randomisierten, doppelblinden, placebokontrollierten Phase-III-Pilotstudie ExteNET (3004) wurden 2 840 Frauen mit HER2-positivem Brustkrebs (lokal bestätigt durch Laboruntersuchung) im Frühstadium, die eine adjuvante Behandlung mit Trastuzumab abgeschlossen hatten, 1:1 randomisiert und erhielten ein Jahr lang täglich entweder Nerlynx® oder ein Placebo. Das mediane Alter in der zu behandelnden (ITT) Population betrug 52 Jahre (59,9 % waren ≥ 50 Jahre alt, 12,3 % waren ≥ 65 Jahre alt); 81,0 % waren kaukasische Patientinnen, 2,6 % waren schwarze oder afroamerikanische Patientinnen, 13,6 % waren asiatische Patientinnen und 2,9 % wiesen eine sonstige ethnische Zugehörigkeit auf. Zum Baseline-Zeitpunkt hatten 57,7 % eine Hormonrezeptorpositive Erkrankung (definiert als ER-positiv und/oder PgR-positiv), 27,2 % wiesen keine Lymphknotenmetastasen auf, 41,5 % hatten einen bis drei positive Lymphknoten und 29,4 % hatten vier oder mehr positive Lymphknoten. Etwa 10 % der Patientinnen hatten Stadium-I-Tumore, etwa 40 % hatten Stadium-II-Tumore und etwa 30 % hatten Stadium-III-Tumore. Der Median für den Zeitraum von der letzten adjuvanten Trastuzumab-Behandlung bis zur Randomisierung lag bei 4,5 Monaten.

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

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

Siehe Abbildung 1

In Abbildung 2 auf Seite 7 wird für Hormonrezeptor-positive Patientinnen, bei denen der Abschluss der Trastuzumab-Therapie weniger als ein Jahr zurücklag, der relative Nutzen der Behandlung mit Nerlynx®, innerhalb von im Voraus festgelegten Patientenuntergruppen, dargestellt.

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

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

Die mediane Nachverfolgungszeit für das Gesamtüberleben (OS) lag in der ITT-Population bei 8,06 Jahren, bei 8,03 Jahren im Neratinib- und 8,10 Jahren im Placebo-Arm, wobei insgesamt 1542 (54,3%) Patientinnen 8 oder mehr Jahre lang überlebten, 746 (52,5%) in der Neratinib- und 796 (56,1%) im Placebo-Arm. Die Anzahl der Todesfälle betrug 264 (9,3%), davon waren 127 (8,9%) Patientinnen im Neratinib-Arm und 137 (9,6%) im Placebo-Arm. Bei einer medianen Nachverfolgungszeit von 8,06 Jahren zeigte sich in der ITT-Population kein statistisch signifikanter Unterschied im OS zwischen dem Neratinib- und dem Placebo-Arm [HR 0,96 (95% CI: 0,75, 1,22)].

In der Hormonrezeptor-positiven Subpopulation, mit Abschluss der Trastuzumab-Therapie vor weniger als einem Jahr, lag die mediane Nachverfolgungszeit bei 8,0 Jahre im Neratinib-Arm und 8,1 Jahren im Placebo-Arm, wobei insgesamt 1 339 (47,1%) Patienten ≥ 8 bezüglich des OS nachverfolgt wurden, 671 (23,6%) im Neratinib- und 668 (23,5%) im Placebo-Arm. In dieser Subpopulation betrug die Anzahl der Todesfälle 55 (8,2%) bei den mit Neratinib und 68 (10,2%) bei den mit Placebo behandelten Patienten [HR 0,83 (95% CI, 0,58, 1,18)].

#### Kinder und Jugendliche

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

## 5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Die Massenbilanz nach der oralen Verabreichung einer Einzeldosis von 200 mg Nera-

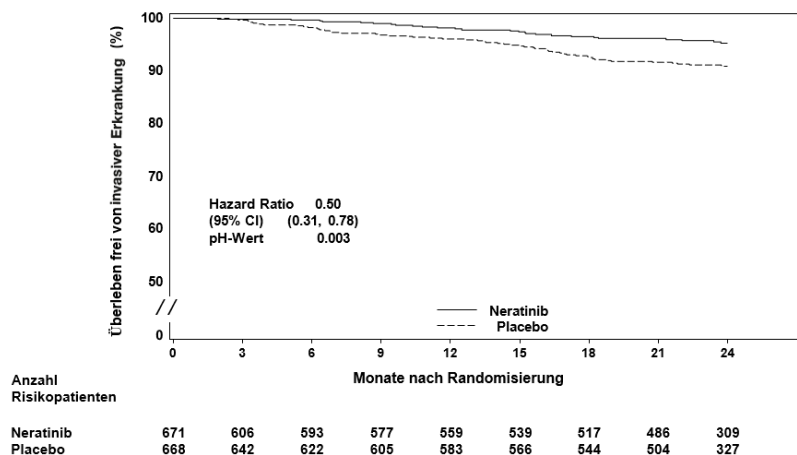
**Tabelle 6: Primäre 2-Jahres Wirksamkeitsergebnisse – ITT- und Hormonrezeptor-positive Populationen, bei denen der Abschluss der Trastuzumab-Therapie weniger als ein Jahr zurücklag.**

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

ZNS = Zentralnervensystem

- Ereignisfreie Raten für alle Endpunkte mit Ausnahme von ZNS-Rezidiven, da in diesem Fall die kumulative Inzidenz berichtet wird.
- Stratifiziertes proportionales Hazard-Modell nach Cox.
- Stratifizierter, zweiseitiger Log-Rank-Test für alle Endpunkte mit Ausnahme von ZNS-Rezidiven, da in diesem Fall die Gray-Methode verwendet wurde.
- Nicht stratifiziertes proportionales Hazard-Modell nach Cox.
- Nicht stratifizierter, zweiseitiger Log-Rank-Test für alle Endpunkte mit Ausnahme von ZNS-Rezidiven, da in diesem Fall die Gray-Methode verwendet wurde.

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



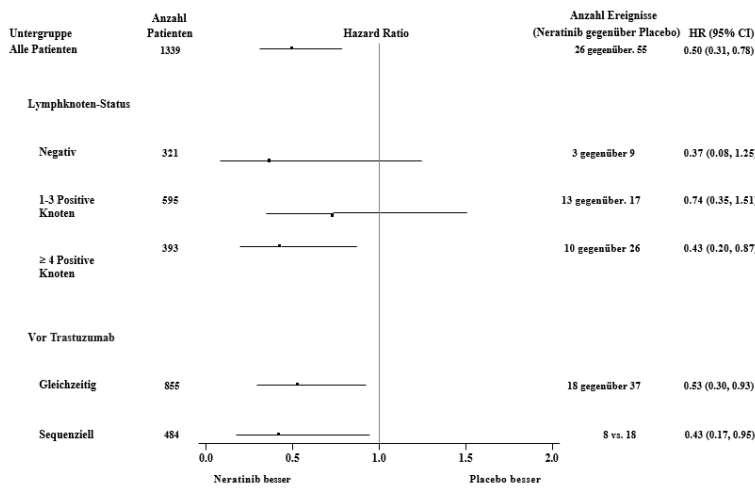
tinib wurde bei sechs gesunden Probanden untersucht.

#### Resorption

Die Resorption nach der oralen Verabreichung von 240 mg war langsam und die Peak-Plasmakonzentrationen von Neratinib traten etwa 7 Stunden nach der Verabrei-

chung auf. Eine mit Nahrung eingenommene Einzeldosis von 240 mg Neratinib steigerte C<sub>max</sub> und AUC um etwa 17% bzw. 13% im Vergleich zur Verabreichung auf nüchternen Magen. Eine mit einer stark fetthaltigen Mahlzeit eingenommene orale Dosis von 240 mg Neratinib steigerte sowohl C<sub>max</sub> als

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



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

auch AUC um etwa 100 %. In einer Massenbilanz-Studie zeigt die Gesamtrückgewinnung (Urin- und Stuhlausscheidung) von intaktem Neratinib und seinen Metaboliten, dass die resorbierte Neratinib-Fraktion mindestens 10 % und wahrscheinlich mehr als 20 % beträgt. Darüber hinaus legen modellbasierte Prädiktionsanalysen eine resorbierte Gesamtfraktion aus dem Darm (fa) von 26 % nahe. Die Löslichkeit von Neratinib *in vitro* ist pH-abhängig. Behandlungen, die den pH-Wert des Magens erhöhen, können die Resorption von Neratinib vermindern und damit die systemische Exposition verringern.

Verteilung

Die Bindung von Neratinib an humane Plasmaproteine, einschließlich der kovalenten Bindung an humanes Serumalbumin (HSA), war größer als 98 % und unabhängig von der getesteten Neratinib-Konzentration. Neratinib bindet hauptsächlich an HSA und humanes  $\alpha$ 1-Säure-Glykoprotein (AAG). Die Bindung des Hauptmetaboliten M6 an menschliche Plasmaproteine betrug mehr als 99 % und war unabhängig von den getesteten M6-Konzentrationen. *In-vitro*-Studien haben gezeigt, dass Neratinib ein Substrat für P-Glykoprotein (P-gp) und BCRP ist (siehe Abschnitt 4.2, 4.3, 4.4 und 4.5). *In-vitro*-Studien zeigten, dass Neratinib und sein Hauptmetabolit M6 keine Substrate der hepatischen Aufnahmetransporter OATP1B1\*1a und OATP1B3 darstellen.

Biotransformation

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

Ein vorläufiges Metaboliten-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-Nerati-

nib-N-Oxid und Neratinib-bis-N-Oxid (M11) vorhanden. Neratinib stellt die vorwiegende Komponente im Plasma dar. Keiner der zirkulierenden Metabolite (M3, M6, M7 und M11) liegt nach oraler Verabreichung von Neratinib bei über 8 % der Gesamtexposition an Neratinib plus Metaboliten. In *in-vitro*-Enzym- (Bindungs-) oder zellbasierten Assays wurde gezeigt, dass die Metabolite M3, M6, M7 und M11 in ERBB1, ERBB2 (HER2) und ERBB4 exprimierenden Zellen eine ähnliche Potenz aufweisen wie Neratinib.

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

Elimination

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

Neratinib wird hauptsächlich über die Faeces ausgeschieden

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

Wechselwirkungen mit Arzneimitteln

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

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

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

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

Modellbasierte Prädiktionsanalysen deuteten darauf hin, dass die gleichzeitige Verabreichung einer oralen Einzeldosis von 240 mg Neratinib mit Fluconazol (200 mg einmal täglich über 8 Tage), einem moderaten CYP3A4-Inhibitor, die systemische Neratinib-Exposition im Vergleich zur alleinigen Neratinib-Verabreichung um das 1,3- bzw. 1,7-Fache bezüglich C<sub>max</sub> bzw. AUC erhöht. Modellbasierte Prädiktionsanalysen legten nahe, dass die gleichzeitige Verabreichung einer oralen Einzeldosis von 240 mg Neratinib mit Verapamil (120 mg zweimal täglich über 8 Tage), einem moderaten CYP3A4- und starken P-gp-Inhibitor, die systemische Neratinib-Exposition im Vergleich zur alleinigen Neratinib-Verabreichung um das 3,0- bzw. 4,0-Fache bezüglich C<sub>max</sub> bzw. AUC erhöht (siehe Abschnitt 4.2, 4.4 und 4.5).

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

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

Wirkung anderer Arzneimittel auf Neratinib

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

Wirkung von Neratinib auf CYP-Substrate

Neratinib und der Metabolit M6 waren keine potenten direkten Inhibitoren von CYP1A2, 2A6, 2B6, 2C8, 2C9, 2D6 oder 3A4 und es wird keine zeitabhängige Hemmung erwartet. Neratinib wirkte nicht induzierend auf CYP1A2, 2B6, 2C9 oder 3A4.

Wirkung von Neratinib auf Transporter

Es gab keine klinisch relevante Hemmung der humanen BSEP-Efflux-Transporter-Aktivität *in vitro*, mit einem berichteten

IC50-Wert von > 10 µM. Neratinib schien bei einer Konzentration von 10 µM den BCRP-Efflux-Transporter zu hemmen, was im Bereich des Darms klinisch relevant sein könnte (siehe Abschnitt 4.5).

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

Neratinib hatte keine hemmende Wirkung in Bezug auf die Aufnahme-Transporter OATP1B1\*1a, OATP1B3, OAT1, OAT3 und OCT2, wobei die berichteten IC50-Werte > 10 µM betrugten. Neratinib hatte eine hemmende Aktivität in Bezug auf den OCT1-Aufnahme-Transporter, mit einem IC50-Wert von 2,9 µM.

#### Besondere Patientengruppen

##### **Nierenfunktionsstörung**

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

##### **Leberfunktionsstörung**

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

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

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

##### Karzinogenese, Mutagenese

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

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

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

##### Reproduktionstoxizität

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

oder posteriore Fontanellen) im humantherapeutischen Dosisbereich festgestellt.

##### Umweltrisikobewertung (ERA)

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

#### **6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN**

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

###### Tablettenkern

Mannitol (E421)  
Mikrokristalline Cellulose  
Crospovidon  
Povidon  
Hochdisperses Siliciumdioxid  
Magnesiumstearat

###### Tablettenüberzug

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

##### **6.2 Inkompatibilitäten**

Nicht zutreffend.

##### **6.3 Dauer der Haltbarkeit**

3 Jahre.

##### **6.4 Besondere Lagerungshinweise**

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

Für dieses Arzneimittel sind keine besonderen Bedingungen in Bezug auf die Lager-temperatur erforderlich.

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

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

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

Jede Flasche enthält 180 Tabletten.

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

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

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

#### **7. INHABER DER ZULASSUNG**

PIERRE FABRE MEDICAMENT  
Les Cauquillous  
81500 Lavaur  
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  
Datum der letzten Verlängerung:  
26.05.2023

#### **10. STAND DER INFORMATION**

Mai 2023

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