

**BIJLAGE I**

**SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN**

▼ Dit geneesmiddel is onderworpen aan aanvullende monitoring. Daardoor kan snel nieuwe veiligheidsinformatie worden vastgesteld. Beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg worden verzocht alle vermoedelijke bijwerkingen te melden. Zie rubriek 4.8 voor het rapporteren van bijwerkingen.

## 1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Nerlynx 40 mg filmomhulde tabletten

## 2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Elke filmomhulde tablet bevat neratinibmaleaat, overeenkomend met 40 mg neratinib.

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

## 3. FARMACEUTISCHE VORM

Filmomhulde tablet.

Ovale, rode filmomhulde tablet met de inscriptie 'W104' aan één zijde. De afmetingen van de tablet zijn 10,5 mm x 4,3 mm met een dikte van 3,1 mm.

## 4. KLINISCHE GEGEVENS

### 4.1 Therapeutische indicatie

Nerlynx is geïndiceerd voor voortgezette adjuvante behandeling van volwassen patiënten met **hormoonreceptorpositieve** borstkanker met HER2-overexpressie/-amplificatie in een vroeg stadium en die minder dan een jaar geleden een adjuvante op trastuzumab gebaseerde therapie hebben afgerond.

### 4.2 Dosering en wijze van toediening

Behandeling met Nerlynx dient te worden ingesteld en gecontroleerd door een arts met ervaring in de toediening van geneesmiddelen tegen kanker.

#### Dosering

De aanbevolen dosis Nerlynx is 240 mg (zes tabletten van 40 mg) eenmaal daags oraal zonder onderbreking ingenomen gedurende een jaar. Nerlynx dient met voedsel te worden ingenomen, bij voorkeur 's ochtends. Patiënten moeten binnen 1 jaar na afronding van de trastuzumab-therapie starten met de behandeling.

#### *Dosisaanpassingen voor bijwerkingen*

Dosisaanpassing van Nerlynx wordt aanbevolen op basis van individuele veiligheid en verdraagbaarheid. Voor het managen van bepaalde bijwerkingen kan een dosisonderbreking en/of dosisverlaging nodig zijn, zoals aangegeven in tabel 1, tabel 2, tabel 3 en tabel 4.

Nerlynx wordt gestaakt bij:

- patiënten die niet herstellen van behandelingsgerelateerde toxiciteit graad 0-1;
- toxiciteiten die leiden tot uitstel van de behandeling >3 weken; of
- patiënten die 120 mg per dag niet verdragen.

Andere klinische situaties die kunnen leiden tot dosisaanpassingen op klinische indicatie (bijvoorbeeld onverdraagbare toxiciteiten, aanhoudende bijwerkingen van graad 2 enz.).

**Tabel 1: Dosisaanpassingen van Nerlynx voor bijwerkingen**

Dosisniveau	Dosis Nerlynx
Aanbevolen startdosis	240 mg per dag
Eerste dosisverlaging	200 mg per dag
Tweede dosisverlaging	160 mg per dag
Derde dosisverlaging	120 mg per dag

**Tabel 2: Dosisaanpassingen van Nerlynx en behandeling – algemene toxiciteiten\***

Ernst van de toxiciteit <sup>†</sup>	Actie
Graad 3	Stop Nerlynx tot herstel naar graad 0-1 of baseline binnen 3 weken na stop behandeling. Vervolg dan Nerlynx op de volgende lagere dosissterkte. Staak Nerlynx permanent indien de toxiciteit graad 3 niet herstelt binnen 3 weken.
Graad 4	Staak Nerlynx permanent.

\* Zie tabel 3 en tabel 4 hieronder voor behandeling van diarree en hepatotoxiciteit

<sup>†</sup> Volgens CTCAE v4.0

#### *Dosisaanpassingen voor diarree*

Voor de behandeling van diarree zijn het correcte gebruik van antidiarroïca, veranderingen in de voeding en passende aanpassingen van de dosis Nerlynx nodig. Richtlijnen voor aanpassing van de dosis Nerlynx bij diarree staan in tabel 3.

**Tabel 3: Dosisaanpassingen voor diarree**

Ernst van de diarree*	Actie
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Diarree graad 1 [toename van &lt;4 stoelgangen per dag ten opzichte van baseline]</li> <li>• Diarree graad 2 [toename van 4-6 stoelgangen per dag ten opzichte van baseline] die &lt;5 dagen aanhoudt</li> <li>• Diarree graad 3 [toename van ≥7 stoelgangen per dag ten opzichte van baseline; incontinentie; ziekenhuisopname geïndiceerd; beperking van de zelfverzorgende activiteiten van het dagelijks leven] die ≤2 dagen aanhoudt</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Pas de behandeling tegen diarree aan</li> <li>• Aanpassingen in voeding</li> <li>• De opname van ongeveer 2 liter vocht moet worden aangehouden om dehydratie te voorkomen</li> <li>• Overweeg, zodra de diarree is hersteld tot graad 0-1 of baseline, de profylactische middelen tegen diarree te hervatten, indien van toepassing met elke volgende toediening van Nerlynx (zie rubriek 4.4).</li> </ul>

Ernst van de diarree*	Actie
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Elke graad met gecompliceerde kenmerken†</li> <li>• Diarree graad 2 die 5 dagen of langer aanhoudt‡</li> <li>• Diarree graad 3 die tussen de 2 dagen en 3 weken aanhoudt‡</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Onderbreek de behandeling met Nerlynx</li> <li>• Aanpassingen in voeding</li> <li>• De opname van ongeveer 2 liter vocht moet worden aangehouden om dehydratie te voorkomen</li> <li>• Hervat de behandeling met Nerlynx in dezelfde dosis, indien de diarree binnen een week herstelt tot graad 0-1.</li> <li>• Hervat de behandeling met Nerlynx in een verlaagde dosis, indien het herstel van de diarree tot graad 0-1 langer dan een week duurt (zie tabel 1).</li> <li>• Overweeg, zodra de diarree is hersteld tot graad 0-1 of baseline, de profylactische middelen tegen diarree te hervatten, indien van toepassing met elke volgende toediening van Nerlynx (zie rubriek 4.4).</li> <li>• Staak Nerlynx permanent indien de diarree graad 3 langer dan 3 weken aanhoudt.</li> </ul>
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Diarree graad 4 [levensbedreigende gevolgen; urgente interventie geïndiceerd]</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Staak de behandeling met Nerlynx permanent</li> </ul>
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Diarree keert terug naar graad 2 of hoger bij 120 mg per dag</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Staak de behandeling met Nerlynx permanent</li> </ul>

\* Volgens CTCAE v4.0

† Gecompliceerde kenmerken zijn dehydratie, koorts, hypotensie, nierfalen of neutropenie van graad 3 of 4

‡ Ondanks optimale medische behandeling

#### *Dosisaanpassingen voor hepatotoxiciteit*

Richtlijnen voor de aanpassing van de dosis Nerlynx in geval van levertoxiciteit staan in tabel 4 (zie rubriek 4.4).

**Tabel 4: Dosisaanpassingen voor hepatotoxiciteit**

Ernst van de hepatotoxiciteit*	Actie
<ul style="list-style-type: none"> <li>• ALAT graad 3 (&gt;5-20 x ULN) OF</li> <li>• Bilirubine graad 3 (&gt;3-10 x ULN)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Stop Nerlynx tot herstel naar graad 0-1</li> <li>• Beoordeel alternatieve oorzaken</li> <li>• Hervat Nerlynx op de volgende lagere dosissterkte indien herstel naar graad 0-1 binnen 3 weken optreedt. Staak Nerlynx permanent indien een ALAT of bilirubine van graad 3 opnieuw optreedt ondanks één dosisverlaging.</li> <li>• Staak Nerlynx permanent indien hepatotoxiciteit graad 3 langer dan 3 weken aanhoudt.</li> </ul>
<ul style="list-style-type: none"> <li>• ALAT graad 4 (&gt;20 x ULN) OF</li> <li>• Bilirubine graad 4 (&gt;10 x ULN)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Staak Nerlynx permanent</li> <li>• Beoordeel alternatieve oorzaken</li> </ul>

ULN = bovengrens van normaal; ALAT = alanineaminotransferase

\* Volgens CTCAE v4.0

### *Gemiste dosis*

Gemiste doses mogen niet worden ingehaald en de behandeling moet worden hervat met de volgende geplande dagelijkse dosis (zie rubriek 4.9).

### *Grapefruit en granaatappel*

Gelijktijdige toediening van neratinib met grapefruit of granaatappel/grapefruit- of granaatappelsap wordt niet aanbevolen (zie rubriek 4.4 en rubriek 4.5).

### *Gebruik van CYP3A4-/Pgp-remmers*

Als de remmer niet kan worden vermeden, moet de dosis Nerlynx worden verlaagd:

- tot 40 mg (één tablet van 40 mg) eenmaal daags ingenomen met een sterke CYP3A4-/Pgp-remmer.
- tot 40 mg (één tablet) eenmaal daags ingenomen met een matige CYP3A4-/Pgp-remmer. Als dit goed verdragen wordt, de dosis verhogen tot 80 mg gedurende minstens 1 week, daarna tot 120 mg gedurende minstens 1 week, en tot 160 mg als maximale dagelijkse dosis. Patiënten dienen zorgvuldig gevolgd te worden, vooral bij GI-effecten inclusief diarree en hepatotoxiciteit.

Na stopzetting van een sterke of matige CYP3A4-/Pgp-remmer wordt de vorige dosis Nerlynx van 240 mg weer hervat (zie rubriek 4.4, rubriek 4.5 en rubriek 5.2).

### *H<sub>2</sub>-receptorantagonisten en antacida*

Bij gebruik van H<sub>2</sub>-receptorantagonisten dient Nerlynx minstens 2 uur voor of 10 uur na de inname van de H<sub>2</sub>-receptorantagonist ingenomen te worden. Er moet ten minste 3 uur zitten tussen de dosis Nerlynx en antacida (zie rubriek 4.4, rubriek 4.5 en rubriek 5.2).

### *Speciale populaties*

#### *Patiënten met een nierfunctiestoornis*

Er is geen dosisaanpassing nodig bij patiënten met een lichte tot matige nierfunctiestoornis. Nerlynx is niet onderzocht bij patiënten met een ernstige nierfunctiestoornis, met inbegrip van patiënten die worden gedialyseerd. Behandeling van patiënten met een ernstige nierfunctiestoornis of die gedialyseerd worden, wordt niet aanbevolen (zie rubriek 5.2).

#### *Patiënten met een leverfunctiestoornis*

Er is geen dosisaanpassing nodig bij patiënten met een lichte tot matige leverfunctiestoornis (Child-Pugh-klasse A of B) (zie rubriek 5.2).

#### *Ouderen*

Er is geen dosisaanpassing nodig. Er zijn geen gegevens beschikbaar bij patiënten  $\geq 85$  jaar.

#### *Pediatische patiënten*

Er is geen relevante toepassing van Nerlynx bij pediatische patiënten voor de indicatie van borstkanker.

### *Wijze van toediening*

Nerlynx is voor oraal gebruik. De tabletten moeten bij voorkeur in hun geheel worden doorgeslikt met water en mogen niet worden geplet of opgelost, en moeten met voedsel worden ingenomen, bij voorkeur 's ochtends (zie rubriek 5.2).

## **4.3 Contra-indicaties**

Overgevoeligheid voor de werkzame stof of voor een van de in rubriek 6.1 vermelde hulpstoffen.

Gelijktijdige toediening met de volgende geneesmiddelen die sterke inductoren zijn van het CYP3A4-/Pgp-isoform van cytochroom P450, zoals (zie rubriek 4.5 en rubriek 5.2):

- carbamazepine, fenytoïne (anti-epileptica)
- sint-janskruid (*Hypericum perforatum*) (kruidengeneesmiddel)
- rifampicine (antimycobacterieel middel)

Ernstige leverfunctiestoornis (Child-Pugh-klasse C) (zie rubriek 5.2).

#### **4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik**

##### Diarree

Diarree is gemeld gedurende de behandeling met Nerlynx (zie rubriek 4.2 en rubriek 4.8). De diarree kan ernstig zijn en gepaard gaan met dehydratie.

Diarree treedt meestal vroeg op gedurende de eerste of tweede week van de behandeling met Nerlynx en kan recidiverend zijn.

Patiënten moeten worden geïnstrueerd om profylactische behandeling met een antidiarrhoïca te starten bij de eerste dosis Nerlynx en gedurende de eerste 1-2 maanden van de behandeling met Nerlynx regelmatig gebruik te blijven maken van de diarreeremmer, tot 1-2 ontlastingen per dag.

##### Ouderen

Oudere patiënten ( $\geq 65$  jaar) hebben een verhoogd risico op een nierfunctiestoornis en dehydratie, wat een complicatie van diarree kan zijn, en deze patiënten moeten nauwlettend worden gevolgd.

##### Patiënten met een significante chronische maag-darmstelselaandoening

Patiënten met een significante chronische maag-darmstelselaandoening met diarree als belangrijk symptoom maakten geen deel uit van het registratieonderzoek en moeten nauwlettend worden gevolgd.

##### Nierfunctiestoornis

Patiënten met een nierfunctiestoornis hebben een verhoogd risico op complicaties van dehydratie als ze diarree krijgen en deze patiënten moeten nauwlettend worden gevolgd (zie rubriek 4.2 en rubriek 5.2).

##### Leverfunctie

Hepatotoxiciteit is gemeld bij patiënten die werden behandeld met Nerlynx. Leverfunctietests zoals alanineaminotransferase (ALAT), aspartaataminotransferase (ASAT) en totaalbilirubine moeten na 1 week worden gecontroleerd, vervolgens maandelijks gedurende de eerste 3 maanden en daarna elke 6 weken tijdens de behandeling of op klinische indicatie (zie rubriek 4.2).

Patiënten met diarree van graad  $\geq 3$  die intraveneus met vocht moeten worden behandeld of die klachten of verschijnselen van hepatotoxiciteit vertonen, zoals verergering van vermoeidheid, nausea, braken, geelzucht, pijn of gevoeligheid in het rechterbovenkwadrant, koorts, huiduitslag of eosinofilie, moeten worden beoordeeld op veranderingen in leverfunctietests. Gefractioneerd bilirubine en protrombintijd moeten worden bijgehouden tijdens de beoordeling van hepatotoxiciteit.

##### Linkerventrielfunctie

Linkerventrikeldisfunctie is in verband gebracht met HER2-remming. Nerlynx is niet onderzocht bij patiënten met een linkerventrikejectiefractione (LVEF) lager dan de ondergrens van normaal of met een significante cardiale voorgeschiedenis. Bij patiënten met bekende cardiale risicofactoren is cardiale monitoring op klinische indicatie aangewezen, onder meer door bepaling van de LVEF.

##### Protonpompremmers, H<sub>2</sub>-receptorantagonisten en antacida

Behandelingen die de gastro-intestinale pH verhogen, kunnen de absorptie van neratinib verlagen, en dus systemische blootstelling verminderen. Gelijktijdige toediening van protonpompremmers (PPI's) wordt niet aanbevolen (zie rubriek 4.5 en rubriek 5.2).

In geval van H<sub>2</sub>-receptorantagonisten of antacida, dienen de toedieningsmodaliteiten aangepast te worden (zie rubriek 4.2, rubriek 4.5 en rubriek 5.2).

### Zwangerschap

Neratinib kan schade aan de foetus veroorzaken wanneer het wordt toegediend aan zwangere vrouwen (zie rubriek 4.6).

### Huid- en onderhuidaandoeningen

Nerlynx is in verband gebracht met huid- en onderhuidaandoeningen. Patiënten met symptomatische huid- en onderhuidaandoeningen moeten nauwlettend in de gaten worden gehouden (zie rubriek 4.8).

### Gelijktijdige behandeling met CYP3A4- en Pgp-remmers

Gelijktijdige behandeling met sterke of matige CYP3A4- en Pgp-remmers wordt niet aanbevolen wegens het risico van verhoogde blootstelling aan neratinib. Als de remmer niet vermeden kan worden, dient de Nerlynx-dosis aangepast te worden (zie rubriek 4.2, rubriek 4.5 en rubriek 5.2).

Grapefruit- en granaatappelsap moet gedurende de behandeling met Nerlynx worden vermeden (zie rubriek 4.2 en rubriek 4.5).

### Gelijktijdige behandeling met matige CYP3A4- en Pgp-inductoren

Gelijktijdige behandeling met matige CYP3A4- en Pgp-inductoren wordt niet aanbevolen gezien dit kan leiden tot een verlies van de werkzaamheid van neratinib (zie rubriek 4.5 en rubriek 5.2).

### Gelijktijdige behandeling met Pgp-substraten

Patiënten die gelijktijdig behandeld worden met therapeutische middelen met een nauwe therapeutische marge waarvan de absorptie Pgp-transporters in het maag-darmkanaal omvat, moeten nauwlettend worden gevolgd (zie rubriek 4.5 en rubriek 5.2).

## **4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie**

### Effecten van andere stoffen op neratinib

*Neratinib wordt primair gemetaboliseerd door CYP3A4 en is een Pgp-substraat.*

#### *CYP3A4-/Pgp-inductoren*

Een klinisch onderzoek heeft aangetoond dat gelijktijdig gebruik van sterke CYP3A4-/Pgp-inductoren de blootstelling aan neratinib aanzienlijk verlaagde, daarom is gelijktijdig gebruik van neratinib met sterke CYP3A4-/Pgp-inductoren gecontra-indiceerd (bijvoorbeeld sterke inductoren: fenytoïne, carbamazepine, rifampicine, of kruidenbereidingen met sint-janskruid/*Hypericum perforatum*). Gelijktijdig gebruik van neratinib met matige CYP3A4-/Pgp-inductoren wordt niet aanbevolen omdat dit ook kan leiden tot verlies van werkzaamheid (bijvoorbeeld matige inductoren: bosentan, efavirenz, etravirine, fenobarbital, primidon, dexamethason) (zie rubriek 4.3 en rubriek 5.2).

#### *CYP3A4-/Pgp-remmers*

Een klinisch onderzoek en modelgebaseerde voorspellingen hebben aangetoond dat gelijktijdig gebruik van sterke of matige CYP3A4-/Pgp-remmers de blootstelling aan neratinib aanzienlijk verhoogde en daarom wordt gelijktijdig gebruik van neratinib met sterke en matige CYP3A4-/Pgp-remmers niet aanbevolen (bijvoorbeeld sterke inhibitoren: atazanavir, indinavir, nefazodon, nelfinavir, ritonavir, saquinavir, lopinavir, ketoconazol, itraconazol, claritromycine, troleandomycine, voriconazol, en cobicistat; matige inhibitoren: ciprofloxacine, ciclosporine, diltiazem, fluconazol, erytromycine, fluvoxamine en verapamil). Wanneer de remmer niet vermeden kan worden, dient de Nerlynx-dosis aangepast te worden (zie rubriek 4.2, rubriek 4.4 en rubriek 5.2).

Grapefruit en granaatappel of grapefruit-/granaatappelsap kan de plasmaconcentraties van neratinib ook verhogen en dient vermeden te worden (zie rubriek 4.2 en rubriek 4.4).

#### *Protonpompremmers, H<sub>2</sub>-receptorantagonisten en antacida*

De in-vitro-oplosbaarheid van neratinib is pH-afhankelijk. Gelijktijdige behandeling met stoffen die de pH in de maag verhogen, kan de absorptie van neratinib verlagen, en dus de systemische blootstelling verminderen.

Gelijktijdige toediening van protonpompremmers (PPI's) wordt niet aanbevolen (bijvoorbeeld omeprazol of lansoprazol) (zie rubriek 4.4 en rubriek 5.2).

Nerlynx dient ten minste 2 uur voor of 10 uur na de inname van H<sub>2</sub>-receptorantagonisten ingenomen te worden (zie rubriek 4.2, rubriek 4.4 en rubriek 5.2)

Tussen de toediening van Nerlynx en antacida moet ten minste 3 uur zitten (zie rubriek 4.2, rubriek 4.4 en rubriek 5.2).

#### *Anti-diarreemiddel loperamide*

Een klinisch onderzoek heeft aangetoond dat er geen klinisch relevante verschillen waren in de blootstelling van proefpersonen aan neratinib met of zonder gelijktijdige dosis van loperamide (zie rubriek 5.2)

#### Effecten van neratinib op andere stoffen

##### *Hormonale anticonceptiemiddelen*

Het is op dit moment niet bekend of Nerlynx de werkzaamheid van systemisch werkende hormonale anticonceptiemiddelen vermindert. Daarom moeten vrouwen die systemisch werkende hormonale anticonceptiemiddelen gebruiken ook een barrièremethode toepassen (zie rubriek 4.6).

##### *P-glycoproteïne efflux transporter*

*In-vitro*-onderzoeken hebben aangetoond dat neratinib een remmer is van P-glycoproteïne (Pgp) efflux transporters. Dit werd bevestigd door een klinisch onderzoek met digoxine als testsubstraat, wat leidde tot een verhoging met respectievelijk 54 en 32% van de C<sub>max</sub> en de AUC. Dit kan klinisch relevant zijn voor patiënten die gelijktijdig worden behandeld met therapeutische middelen met een nauwe therapeutische marge waarvan de absorptie samenhangt met Pgp-transporters in het maag-darmkanaal (bijvoorbeeld digoxine, colchicine, dabigatran, fenytoïne, statines, ciclosporine, everolimus, sirolimus, tacrolimus). Deze moeten nauwlettend worden gevolgd (zie rubriek 4.4 en rubriek 5.2).

##### *Borstkankerresistentieproteïne efflux transporter*

*In-vitro*-studies wijzen erop dat neratinib mogelijk het borstkankerresistentieproteïne (BCRP) remt op intestinaal niveau. Een klinisch onderzoek met BCRP-substraten is niet uitgevoerd.

Gezien gelijktijdige toediening van neratinib met BCRP-substraten kan leiden tot een verhoging van hun blootstelling, moeten patiënten die worden behandeld met BCRP-substraten (bijvoorbeeld rosuvastatine, sulfasalazine en irinotecan) nauwlettend worden gevolgd (rubriek 5.2).

## **4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding**

### Vrouwen die zwanger kunnen worden/anticonceptie voor vrouwen en mannen

Afgaande op ervaringen met dieren kan neratinib schade aan de foetus veroorzaken wanneer het wordt toegediend aan zwangere vrouwen. Vrouwen dienen zwangerschap te vermijden wanneer ze Nerlynx gebruiken en tot 1 maand na beëindiging van de behandeling. Daarom moeten vrouwen die zwanger kunnen worden effectieve anticonceptie gebruiken tijdens en gedurende één maand na de behandeling.

Het is op dit moment niet bekend of neratinib de werkzaamheid van systemisch werkende hormonale anticonceptiemiddelen kan verminderen. Daarom moeten vrouwen die systemisch werkende hormonale anticonceptiemiddelen gebruiken ook een barrièremethode toepassen.

Mannen moeten een barrièremethode voor anticonceptie gebruiken gedurende de behandeling en gedurende 3 maanden na beëindiging van de behandeling.



## Zwangerschap

Er zijn geen gegevens over het gebruik van neratinib bij zwangere vrouwen. Uit dieronderzoek zijn embryo-foetale letaliteit en foetale morfologische afwijkingen gebleken (zie rubriek 5.3). Het potentiële risico voor de mens is niet bekend. Nerlynx mag niet tijdens de zwangerschap worden gebruikt, tenzij de klinische toestand van de vrouw behandeling met neratinib noodzakelijk maakt.

Als neratinib wordt gebruikt tijdens de zwangerschap of als de patiënt zwanger wordt terwijl zij Nerlynx gebruikt, dient de patiënt geïnformeerd te worden over het potentiële gevaar voor de foetus.

## Borstvoeding

Het is niet bekend of neratinib in de moedermelk wordt uitgescheiden. Risico voor pasgeborenen/zuigelingen kan niet worden uitgesloten. Er moet worden besloten of borstvoeding moet worden gestaakt of dat de behandeling met Nerlynx moet worden gestaakt, waarbij het voordeel van borstvoeding voor het kind en het voordeel van behandeling voor de vrouw in overweging moeten worden genomen.

## Vruchtbaarheid

Er zijn geen vruchtbaarheidsonderzoeken bij vrouwen of mannen uitgevoerd. Er werden geen significante veranderingen in vruchtbaarheidsparameters bij mannelijke en vrouwelijke ratten gevonden met doseringen tot 12 mg/kg/dag (zie rubriek 5.3).

## **4.7 Beïnvloeding van de rijvaardigheid en het vermogen om machines te bedienen**

Nerlynx heeft een geringe of matige invloed op de rijvaardigheid en op het vermogen om machines te bedienen. Vermoeidheid, duizeligheid, dehydratie en syncope zijn gemeld als bijwerkingen van neratinib. Er dient rekening gehouden te worden met de klinische toestand van de patiënt bij de beoordeling van het vermogen van de patiënt om taken uit te voeren die oordelende, motorische en cognitieve vaardigheden vereisen.

## **4.8 Bijwerkingen**

### Samenvatting van het veiligheidsprofiel

De meest voorkomende bijwerkingen in elke graad waren diarree (93,6%), nausea (42,5%), vermoeidheid (27,3%), braken (26,8%), abdominale pijn (22,7%), huiduitslag (15,4%), verminderde eetlust (13,7%), bovenbuikpijn (13,2%), stomatitis (11,2%) en spierspasmen (10,0%).

De meest voorkomende bijwerkingen van graad 3-4 waren diarree (36,9% graad 3 en 0,2% graad 4) en braken (3,4% graad 3 en 0,1% graad 4).

Bijwerkingen die werden gemeld als ernstig waren diarree (1,9%), braken (1,3%), dehydratie (1,1%), nausea (0,5%), alanineaminotransferase verhoogd (0,4%), aspartaataminotransferase verhoogd (0,4%), abdominale pijn (0,3%), vermoeidheid (0,3%) en verminderde eetlust (0,2%).

### Lijst van bijwerkingen in tabelvorm

In onderstaande tabel staan bijwerkingen die werden waargenomen met neratinib gebaseerd op de beoordeling van gepoolde gegevens van 1710 patiënten.

Er is gebruik gemaakt van de frequentieconventie en de systeem/orgaanklassen volgens gegevensbank MedDRA voor de indeling van de frequentie:

Zeer vaak ( $\geq 1/10$ )

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

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

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

Zeer zelden ( $< 1/10.000$ )

Niet bekend (kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald)

Binnen iedere frequentiegroep worden bijwerkingen gerangschikt naar afnemende ernst.

**Tabel 5: Bijwerkingen als gevolg van Nerlynx in monotherapie-onderzoeken naar borstkanker**

Systeem/orgaanklasse	Frequentie	Bijwerking
<b>Infecties en parasitaire aandoeningen</b>	Vaak	Urineweginfectie
<b>Voedings- en stofwisselingsstoornissen</b>	Zeer vaak	Verminderde eetlust
	Vaak	Dehydratie
<b>Ademhalingsstelsel-, borstkas- en mediastinumaandoeningen</b>	Vaak	Bloedneus
<b>Maag-darmstelselaandoeningen</b>	Zeer vaak	Diarree, braken, nausea, abdominale pijn, bovenbuikpijn en stomatitis <sup>1</sup>
	Vaak	Abdominale distensie, droge mond en dyspepsie
<b>Lever- en galaandoeningen</b>	Vaak	Alanineaminotransferase verhoogd en aspartaataminotransferase verhoogd
	Soms	Bloedbilirubine verhoogd
<b>Huid- en onderhuidaandoeningen</b>	Zeer vaak	Rash <sup>2</sup>
	Vaak	Nagelafwijking <sup>3</sup> , huidkloven en droge huid
<b>Skeletspierstelsel- en bindweefselaandoeningen</b>	Zeer vaak	Spierspasmen
<b>Nier- en urinewegaandoeningen</b>	Vaak	Bloedcreatinine verhoogd
	Soms	Nierfalen
<b>Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen</b>	Zeer vaak	Vermoeidheid
<b>Onderzoeken</b>	Vaak	Gewicht verlaagd

<sup>1</sup> Inclusief stomatitis, aftoide stomatitis, mondulceratie, blaarvorming van orale mucosa en slijmvliesontsteking.

<sup>2</sup> Inclusief huiduitslag, erythemateuze huiduitslag, folliculaire huiduitslag, gegeneraliseerde huiduitslag, pruritische huiduitslag en pustuleuze huiduitslag.

<sup>3</sup> Inclusief nagelafwijking, paronychia, onychoclasia en nagelverkleuring.

### Beschrijving van geselecteerde bijwerkingen

#### *Diarree*

Van de 1660 patiënten die werden behandeld met Nerlynx als monotherapie zonder loperamide-profylaxe had 94,6% ten minste 1 episode met diarree. Diarree van graad 3 werd gemeld bij 37,5% van de patiënten die Nerlynx gebruikten en 0,2% van de patiënten had diarree die werd geclassificeerd als graad 4. Diarree leidde tot ziekenhuisopname bij 1,9% van de patiënten die werden behandeld met Nerlynx.

Diarree trad meestal op in de eerste maand, waarbij 83,6% van de patiënten deze toxiciteit meldde in de eerste week, 46,9% in de tweede week, 40,2% in de derde week en 43,2% in de vierde week (mediane tijd tot eerste begin van de diarree was 2 dagen).

De mediane duur van een enkele episode diarree van elke graad was 2 dagen. De mediane cumulatieve duur van diarree van elke graad was 59 dagen en de mediane cumulatieve duur van diarree van graad 3 was 5 dagen.

Diarree was ook de meest voorkomende bijwerking die leidde tot stopzetting: 14,4% van de patiënten die werden behandeld met Nerlynx zonder loperamide-profylaxe stopte met de behandeling vanwege

diarree. Dosisverlagingen vonden plaats bij 24,7% van de patiënten die werden behandeld met Nerlynx.

#### *Huiduitslag*

In de groep met Nerlynx als monotherapie had 16,7% van de patiënten huiduitslag. De incidentie van graad 1 en graad 2 was respectievelijk 13,3% en 2,9%; 0,4% van de patiënten die werden behandeld met Nerlynx had huiduitslag van graad 3.

#### *Nagelafwijkingen*

In de groep met Nerlynx als monotherapie had 7,8% van de patiënten een nagelafwijking. De incidentie van graad 1 en graad 2 was respectievelijk 6,2% en 1,4%. Van de met Nerlynx behandelde patiënten had 0,2% een nagelafwijking van graad 3.

Zowel huiduitslag als nagelafwijkingen leidden tot stopzetting van de behandeling bij 0,6% van de met Nerlynx behandelde patiënten.

#### *Hepatotoxiciteit*

Hepatische bijwerkingen in het fase III-registratieonderzoek ExteNET (3004) werden vaker gemeld in de Nerlynx-arm in vergelijking met de placeboarm (12,4% vs. 6,6%), voornamelijk als gevolg van verhoogd alanineaminotransferase (ALAT) (8,5% vs. 3,2%), verhoogd aspartaataminotransferase (ASAT) (7,4 vs. 3,3%) en verhoogd alkalinefosfatase in het bloed (2,1% vs. 1,1%). Bijwerkingen van graad 3 werden gemeld bij 1,6% vs. 0,5% en bijwerkingen van graad 4 werden gemeld bij 0,2% vs. 0,1% van de patiënten die respectievelijk werden behandeld met Nerlynx en met placebo. Verhoogd ALAT van graad 3 werd gemeld bij 1,1% vs. 0,2% en verhoogd ALAT van graad 4 werd gemeld bij 0,2% vs. 0,0% van de patiënten die respectievelijk werden behandeld met Nerlynx en met placebo. Verhoogd ASAT van graad 3 werd gemeld bij 0,5% vs. 0,3% en verhoogd ASAT van graad 4 werd gemeld bij 0,2% vs. 0,0% van de patiënten die respectievelijk werden behandeld met Nerlynx en met placebo. Er waren geen bijwerkingen van graad 3 of 4 voor wat betreft verhoogd bilirubine in het bloed.

#### Andere speciale patiëntgroepen

##### *Ouderen*

In het fase III-registratieonderzoek ExteNET (3004) was de gemiddelde leeftijd 52 jaar in de Nerlynx-arm, 1236 patiënten waren <65 jaar, 172 waren ≥65 jaar, van wie 25 patiënten 75 jaar of ouder waren.

De frequentie van gestopte behandelingen vanwege bijwerkingen was hoger in de groep van ≥65 jaar dan in de groep van <65 jaar; in de Nerlynx-arm waren de respectievelijke percentages 44,8% en 25,2%.

De incidentie van ernstige bijwerkingen in de Nerlynx-arm vs. de placeboarm was 7,0% vs. 5,7% (<65 jaar) en 9,9% vs. 8,1% (≥65 jaar). De ernstige bijwerkingen die het vaakst werden gerapporteerd in de groep van ≥65 jaar waren braken (2,3%), diarree (1,7%), dehydratie (1,2%) en nierfalen (1,2%).

Het percentage tijdens de behandeling optredende bijwerkingen die leidden tot ziekenhuisopname in de Nerlynx-arm vs. de placeboarm was 6,3% vs. 4,9% in de groep van <65 jaar en 8,7% vs. 8,1% in de groep van ≥65 jaar.

##### *Effect van ras*

In het fase III-registratieonderzoek ExteNET (3004) was de frequentie van tijdens de behandeling optredende bijwerkingen (*treatment emergent adverse events* - TEAE's) in de systeem/orgaanklasse (SOC) huid- en onderhuidaandoeningen bij Aziatische patiënten die werden behandeld met Nerlynx hoger dan bij Kaukasische patiënten (56,4% vs. 34,5%), maar ongeveer gelijk bij patiënten die werden behandeld met placebo (24,9% vs. 22,8%). Uit gepoolde veiligheidsgegevens van 1710 patiënten die werden behandeld met Nerlynx als monotherapie bleek een hogere incidentie van dermatologische toxiciteiten bij Aziatische patiënten (57,1%) versus Kaukasische patiënten (34,6%).

In de analyse van gepoolde veiligheidsgegevens waren de meeste TEAE's in de SOC huid- en onderhuidaandoeningen bij Aziatische patiënten van graad 1 (43,3%) en van graad 2 (12,3%); bij Kaukasische patiënten was de incidentie van bijwerkingen van graad 1 en graad 2 respectievelijk 25,6% en 7,8%. De frequentie van bijwerkingen van graad 3 was vergelijkbaar tussen Aziatische en Kaukasische patiënten (1,6% vs. 1,0%). Er was geen verschil in de frequentie van ernstige bijwerkingen in de SOC huid- en onderhuidaandoeningen tussen Aziatische en Kaukasische subgroepen. De meest voorkomende TEAE's in de SOC huid- en onderhuidaandoeningen die vaker optraden bij Aziatische patiënten dan bij Kaukasische patiënten waren huiduitslag (29,4% vs. 13,5%), palmoplantair erythrodysesthesiesyndroom (9,9% vs. 1,0%) en acneïforme dermatitis (6,0 vs. 1,0%).

#### Melding van vermoedelijke bijwerkingen

Het is belangrijk om na toelating van het geneesmiddel vermoedelijke bijwerkingen te melden. Op deze wijze kan de verhouding tussen voordelen en risico's van het geneesmiddel voortdurend worden gevolgd. Beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg worden verzocht alle vermoedelijke bijwerkingen te melden via [het nationale meldsysteem zoals vermeld in aanhangsel V](#).

### **4.9 Overdosering**

Er is geen specifiek antidotum, en het voordeel van hemodialyse bij de behandeling van een overdosis met Nerlynx is niet bekend. In geval van een overdosis moet toediening worden gestopt en algemene ondersteunende maatregelen worden getroffen.

In klinische onderzoeken waren de bijwerkingen die gepaard gingen met een overdosis het vaakst diarree, met of zonder nausea, braken en dehydratie.

In een dosisescalatieonderzoek met gezonde vrijwilligers werden enkelvoudige orale doses Nerlynx tot 800 mg toegediend. De frequentie en ernst van maag-darmstelselaandoeningen (diarree, abdominale pijn, nausea en braken) leken dosisgerelateerd. Enkelvoudige doses Nerlynx hoger dan 800 mg zijn in de klinische onderzoeken niet toegediend.

## **5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN**

### **5.1 Farmacodynamische eigenschappen**

Farmacotherapeutische categorie: antineoplastische middelen, proteïnekinaseremmers, ATC-code: L01EH02

#### Werkingsmechanisme

Neratinib is een irreversibele tyrosinekinaseremmer (TKI) van ErbB (*pan-erythroblastic leukaemia viral oncogene homolog*) die de signaaltransductie van mitogene groeifactoren blokkeert via covalente binding met hoge affiniteit aan de ATP-bindingsplaats van 3 epidermale groeifactorreceptoren (EGFR's): EGFR (gecodeerd door ERBB1), HER2 (gecodeerd door ERBB2) en HER4 (gecodeerd door ERBB4) of hun actieve heterodimeren met HER3 (gecodeerd door ERBB3). Dit leidt tot de langdurige remming van deze groeistimulerende routes bij borstkanker met HER2-overexpressie/-amplificatie of borstkanker met HER2-mutaties. Neratinib bindt aan de HER2-receptor, vermindert autofosforylatie van EGFR en HER2, downstream MAPK- en AKT-signaleringsroutes en is een krachtige remmer van de proliferatie van tumorcellen in vitro. Neratinib zorgde voor remming van EGFR en/of HER2-uitdrukkende carcinoomcellijnen met een cellulaire IC<sub>50</sub> <100 nM.

#### Klinische werkzaamheid en veiligheid

In het multicentrische, gerandomiseerde, dubbelblinde, placebogecontroleerde fase III-registratieonderzoek ExteNET (3004) werden 2840 vrouwen met vroege HER2-positieve borstkanker (bevestigd aan de hand van lokaal assay) die adjuvante behandeling met trastuzumab hadden afgerond, gerandomiseerd in een verhouding van 1:1 voor het dagelijks krijgen van Nerlynx of placebo gedurende één jaar. De mediane leeftijd van de *intention-to-treat* (ITT)-populatie was 52 jaar (59,9% was  $\geq 50$  jaar; 12,3% was  $\geq 65$  jaar); 81,0% was westers; 2,6% zwart of Afro-Amerikaans;

13,6% Aziatisch en 2,9% anders. Bij aanvang (baseline) had 57,7% hormoonreceptorpositieve ziekte (gedefinieerd als oestrogeen-positief en/of progesteron-positief), 27,2% was N-negatief (geen uitzaaiingen in de lymfeklieren), 41,5% had één tot drie positieve lymfeklieren en 29,4% had vier of meer positieve lymfeklieren. Ongeveer 10% van de patiënten had tumoren van stadium I, ongeveer 40% had tumoren van stadium II en ongeveer 30% had tumoren van stadium III. Mediane tijd vanaf de laatste adjuvante behandeling met trastuzumab tot randomisatie was 4,5 maanden.

Het primaire eindpunt van het onderzoek was overleving zonder invasieve ziekte (iDFS). Secundaire eindpunten van het onderzoek waren ziektevrije overleving (DFS) met inbegrip van ductaal carcinoma in situ (DFS-DCIS), tijd tot recidief op afstand (TTDR), overleving zonder metastasen op afstand (DDFS), cumulatieve incidentie van recidief in het centraal zenuwstelsel en algehele overleving (OS).

De primaire analyse van het onderzoek 2 jaar na randomisatie liet zien dat Nerlynx het risico op recidief van invasieve ziekte of overlijden significant verlaagde met 33% (hazardratio [HR] = 0,67 met 95%-BI (0,49; 0,91), tweezijdige  $p = 0,011$ ) in de ITT-populatie.

**Tabel 6: Primaire werkzaamheidsresultaten na 2 jaar – ITT- en hormoonreceptorpositieve populaties die hun trastuzumab-behandeling minder dan een jaar geleden hadden afgerond**

Variabele	Geschatte voorvalvrije percentages na 2 jaar <sup>1</sup> (%)		Hazardratio (95%-BI) <sup>2</sup>	P-waarde <sup>3</sup>
	Nerlynx (N = 1420)	Placebo (N = 1420)		
	<b>ITT-populatie</b>			
Overleving zonder invasieve ziekte	94,2	91,9	0,67 (0,49, 0,91)	0,011
Ziektevrije overleving met inbegrip van ductaal carcinoma in situ	94,2	91,3	0,62 (0,46, 0,84)	0,002
Overleving zonder metastasen op afstand	95,3	94,0	0,75 (0,53, 1,06)	0,110
Tijd tot recidief op afstand	95,5	94,2	0,74 (0,52, 1,06)	0,102
CZS-recidief	0,92	1,16	–	0,586

Variabele	Geschatte voorvalvrije percentages na 2 jaar <sup>1</sup> (%)		Hazardratio (95%-BI) <sup>2</sup>	P-waarde <sup>3</sup>
<b>Hormoonreceptorpositieve patiënten die hun trastuzumab-behandeling minder dan een jaar geleden hadden afgerond</b>				
	Nerlynx (N = 671)	Placebo (N = 668)	Hazardratio (95%-BI) <sup>4</sup>	P-waarde <sup>5</sup>
Overleving zonder invasieve ziekte	95,3	90,9	0,50 (0,31, 0,78)	0,003
Ziektevrije overleving met inbegrip van ductaal carcinoma in situ	95,3	90,1	0,45 (0,28, 0,71)	<0,001
Overleving zonder metastasen op afstand	96,1	93,0	0,53 (0,31, 0,88)	0,015
Tijd tot recidief op afstand	96,3	93,3	0,53 (0,30, 0,89)	0,018
CZS-recidief	0,34	1,01	–	0,189

CZS = centraal zenuwstelsel

<sup>1</sup> Voorvalvrije percentages voor alle eindpunten, met uitzondering van CZS-recidief waarvoor de cumulatieve incidentie is gemeld.

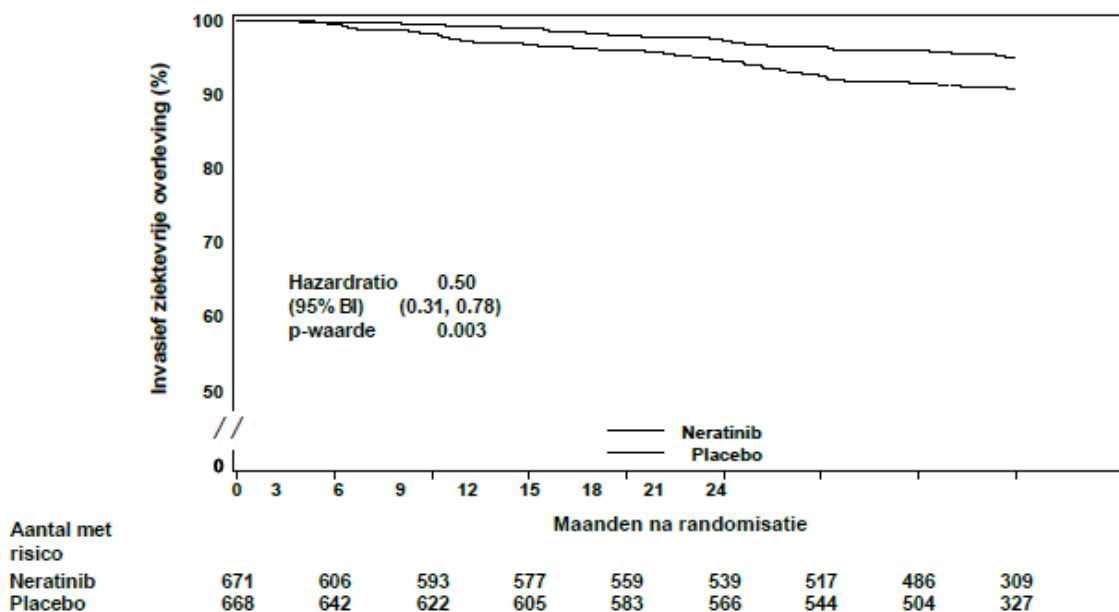
<sup>2</sup> Gestratificeerd proportioneel-risicomodel volgens Cox

<sup>3</sup> Gestratificeerde 2-zijdige log-ranktoets voor alle eindpunten, met uitzondering van CZS-recidief waarvoor de methode van Gray werd gebruikt.

<sup>4</sup> Niet gestratificeerd proportioneel-risicomodel volgens Cox

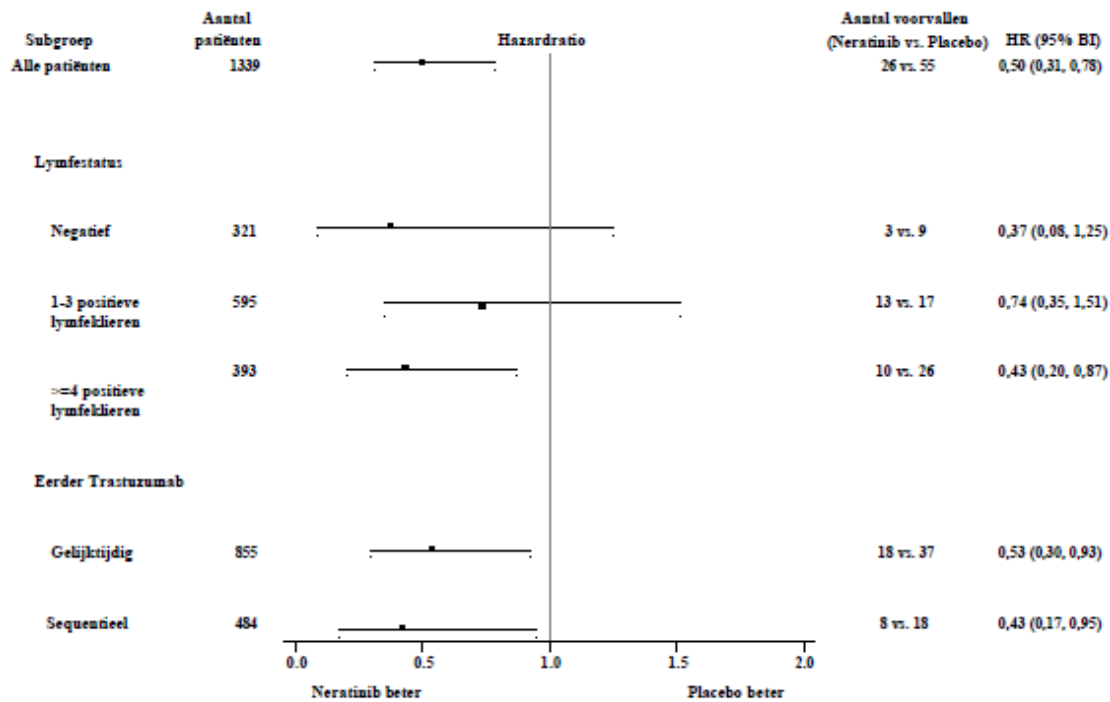
<sup>5</sup> Niet gestratificeerde 2-zijdige log-ranktoets voor alle eindpunten, met uitzondering van CZS-recidief waarvoor de methode van Gray werd gebruikt.

**Figuur 1: Kaplan-Meier-plot van invasief ziektevrije overleving – hormoonreceptorpositieve patiënten die hun trastuzumab-behandeling minder dan een jaar geleden hadden afgerond**



Voor hormoonreceptorpositieve patiënten die minder dan een jaar geleden hun trastuzumab-behandeling hadden afgerond, wordt het relatieve behandelvoordeel van Nerlynx binnen vooraf gespecificeerde subgroepen van patiënten weergegeven in figuur 2.

**Figuur 2: Hormoonreceptorpositieve patiënten, die minder dan een jaar geleden hun trastuzumab-behandeling hadden afgerond, invasief ziektevrije overleving per subgroep van patiënten**



NB: patiënten (n=30) die een onbekende lymfestatus hadden worden niet weergegeven, omdat de HR niet geschat kon worden

Bij patiënten die hormoonreceptornegatief waren, ongeacht de tijd sinds de trastuzumab-behandeling, was de hazardratio voor iDFS na 2 jaar 0,94 met 95%-BI (0,61; 1,46). In deze populatie is de werkzaamheid niet aangetoond.

Aan circa 75% van de patiënten werd opnieuw toestemming gevraagd voor een verlengde follow-up na 24 maanden. Waarnemingen met ontbrekende gegevens werden gecensureerd op de laatste beoordelingsdatum. Hoewel het behandelvoordeel van Nerlynx ten opzichte van placebo vijf jaar aanhield, kan de omvang van het effect niet betrouwbaar worden geschat.

De mediane OS-follow-up tijd voor de ITT-populatie was 8,06 jaar, 8,03 jaar in de neratinib-arm en 8,10 jaar in de placebo-arm, met in totaal 1542 (54,3%) patiënten die gedurende 8 of meer jaar werden gevolgd voor overleving, 746 (52,5%) in de neratinib-arm en 796 (56,1%) in de placebo-arm. Het aantal overlijdens was 264 (9,3%), met 127 (8,9%) bij de met neratinib behandelde patiënten en 137 (9,6%) bij de met placebo behandelde patiënten.

Er was geen statistisch significant verschil in totale overleving tussen de Nerlynx- en de placebo-arm [HR 0,96 (95% BI: 0,75, 1,22)] in de ITT-populatie bij een mediane follow-up van 8,06 jaar.

In de hormoonreceptorpositieve populatie die minder dan een jaar geleden hun trastuzumab-behandeling hadden afgerond, was de mediane follow-up 8,0 jaar in de neratinib-arm en 8,1 jaar in de placebo-arm, met in totaal 1339 (47,1%) patiënten die werden gevolgd voor overleving gedurende 8 jaar of meer, 671 (23,6%) in de neratinib-arm en 668 (23,5%) in de placebo-arm. In deze subpopulatie

was het aantal overlijdens 55 (8,2%) bij de patiënten behandeld met neratinib en 68 (10,2%) bij de patiënten behandeld met placebo [HR 0,83 (95% BI, 0,58, 1,18)].

### Pediatrische patiënten

Het Europees Geneesmiddelenbureau heeft besloten af te zien van de verplichting voor de fabrikant om de resultaten in te dienen van onderzoek in alle subgroepen van pediatrische patiënten voor de behandeling van borstkanker.

## **5.2 Farmacokinetische eigenschappen**

De massabalans na toediening van een enkelvoudige orale dosis neratinib van 200 mg werd bestudeerd bij zes gezonde proefpersonen.

### Absorptie

Na orale toediening van 240 mg neratinib was de absorptie traag en de piekplasmaconcentraties van neratinib traden op rond 7 uur na toediening. Een enkelvoudige dosis van 240 mg neratinib ingenomen met voedsel verhoogde de  $C_{max}$  en AUC met respectievelijk circa 17% en 13%, vergeleken met toediening op een nuchtere maag. Een enkelvoudige dosis van 240 mg neratinib ingenomen met een vetrijke maaltijd verhoogde zowel de  $C_{max}$  als AUC met ongeveer 100%. In een massabalansonderzoek toonde de totale terugwinning (uitscheiding via de urine en feces) van intact neratinib en metabolieten aan dat de geabsorbeerde fractie voor neratinib ten minste 10% en waarschijnlijk meer dan 20% bedraagt. Bovendien wezen modelgebaseerde voorspellingen op een totale geabsorbeerde fractie uit de darmen (fa) van 26%. In vitro is de oplosbaarheid van neratinib pH-afhankelijk. Behandelingen die de gastro-intestinale pH verhogen, kunnen de absorptie van neratinib verlagen, en dus de systemische blootstelling verminderen.

### Distributie

De binding van neratinib aan menselijke plasma-eiwitten, inclusief covalente binding aan menselijk serumalbumine (HSA), was hoger dan 98% en onafhankelijk van de geteste neratinibconcentratie. Neratinib bond voornamelijk aan HSA en menselijke alfa-1-zure glycoproteïne (AAG). Binding van de voornaamste metaboliet M6 (M6) aan menselijke plasma-eiwitten was groter dan 99% en onafhankelijk van de geteste M6-concentraties.

*In-vitro*-onderzoeken toonden aan dat neratinib een substraat is voor P-glycoproteïne (Pgp) (zie rubriek 4.2, rubriek 4.3, rubriek 4.4 en rubriek 4.5) en BCRP. *In-vitro*-onderzoeken toonden aan dat neratinib en zijn voornaamste metaboliet M6 geen substraten zijn van de hepatische opnametransporters OATP1B1\*1a en OATP1B3 bij 10  $\mu$ M.

### Biotransformatie

Neratinib wordt hoofdzakelijk gemetaboliseerd in levermicrosomen door CYP3A4 en in mindere mate door flavine-bevattende mono-oxygenase (FMO).

Voorlopige metabolietprofilering in menselijk plasma wijst erop dat neratinib na orale toediening oxidatieve metabolisering gemedieerd door CYP3A4 ondergaat. Circulerende metabolieten zijn neratinib-pyridine-N-oxide (M3), N-desmethyl-neratinib (M6), neratinib-dimethylamine-N-oxide (M7) en sporen van hydroxyl-neratinib-N-oxide en neratinib-bis-N-oxide (M11). Neratinib is het meest prominente bestanddeel in plasma en onder de circulerende metabolieten (M2, M3, M6, M7 en M11) ligt geen enkel hoger dan 8% van de totale blootstelling aan neratinib plus metabolieten na orale toediening van neratinib. De metabolieten van neratinib M3, M6, M7 en M11 bleken vergelijkbare potenties als neratinib te hebben in ofwel *in-vitro*-enzymen (bindingassays) ofwel celassays tegen cellen die ERBB1, ERBB2 (HER2) en ERBB4 uitdrukken.

Op basis van steady-state blootstellingen, levert neratinib het merendeel van de farmacologische activiteit (73%), met 20% geleverd door blootstelling aan M6, 6% geleverd door M3 en een verwaarloosbare bijdrage (<1%) van M7 en M11 AUC.



### Eliminatie

Na enkelvoudige doses neratinib was de waargenomen halfwaardetijd in plasma van neratinib 17 uur bij patiënten.

### Excretie van neratinib gebeurt hoofdzakelijk via de feces

Na de toediening van een enkelvoudige radioactief gelabelde dosis neratinib van 240 mg drank werd 95,5% en 0,96% van de toegediende dosis teruggevonden in respectievelijk de ontlasting en de urine.

De excretie was snel en volledig met het meeste van de dosis teruggevonden in de ontlasting binnen 48 uur en 96,5% van de totale radioactiviteit teruggevonden in excreta na 8 dagen.

Onveranderd neratinib was de meest overvloedige vorm in excreta, goed voor 62,1% van de totale dosis teruggevonden in excreta. De meest overvloedige metabolieten in de ontlasting waren M6 (19,7% van de toegediende dosis), gevolgd door M2, M3 en M7, allen minder dan 10% van de toegediende dosis.

### Geneesmiddelinteracties

#### *Effect van CYP3A4-/Pgp-inductoren op neratinib*

Na gelijktijdige toediening van 240 mg neratinib met herhaalde doses van 600 mg rifampicine, een sterke CYP3A4-/Pgp-inductor, werd de neratinib-blootstelling significant verlaagd met respectievelijk 76% en 87% voor  $C_{max}$  en AUC, vergeleken met enkel toediening van neratinib (zie rubriek 4.3 en rubriek 4.5).

#### *Effect van CYP3A4-/Pgp-remmers op neratinib*

Gelijktijdige toediening van een enkele orale dosis van 240 mg neratinib in aanwezigheid van ketoconazol (400 mg eenmaal daags gedurende 5 dagen), een sterke CYP3A4-/Pgp-remmer, verhoogde de systemische blootstelling aan neratinib met respectievelijk 3,2 en 4,8 maal voor  $C_{max}$  en AUC, vergeleken met enkel toediening van neratinib.

Modelgebaseerde voorspellingen wijzen erop dat gelijktijdige toediening van een enkele orale dosis van 240 mg neratinib in aanwezigheid van fluconazol (200 mg eenmaal daags gedurende 8 dagen), een matige CYP3A4-remmer, de systemische blootstelling aan neratinib verhoogde met 1,3 en 1,7 maal voor  $C_{max}$  en AUC, vergeleken met enkel toediening van neratinib.

Modelgebaseerde voorspellingen wezen erop dat gelijktijdige toediening van een enkele orale dosis van 240 mg neratinib in aanwezigheid van verapamil (120 mg tweemaal daags gedurende 8 dagen), een matige CYP3A4-/sterke Pgp-remmer, de systemische blootstelling aan neratinib verhoogde met 3,0 en 4,0 maal voor  $C_{max}$  en AUC, vergeleken met enkel toediening van neratinib (zie rubriek 4.2, rubriek 4.4 en rubriek 4.5).

#### *Effect op neratinib van middelen die de pH van de maag wijzigen*

Gelijktijdige toediening van lansoprazol of ranitidine (1x300 mg) met een enkele dosis van 240 mg neratinib bij gezonde vrijwilligers resulteerde in een verlaagde blootstelling aan neratinib met respectievelijk circa 70% of 50%.

De omvang van de ranitidine-interactie met de neratinib-AUC werd verlaagd met circa 25%, door de toediening van ranitidine te spreiden (2x150 mg) 2 uur na de toediening van neratinib (zie rubriek 4.2, rubriek 4.4 en rubriek 4.5).

#### *Effect van andere behandelingen op neratinib*

Er werden geen duidelijke klinisch relevante geneesmiddel-geneesmiddelinteracties waargenomen voor neratinib bij gelijktijdige toediening met capecitabine, paclitaxel, trastuzumab, vinorelbine, of middelen tegen diarree (loperamide) (zie rubriek 4.5).

#### *Effect van neratinib op CYP-substraten*

Neratinib en de metaboliet M6 waren geen krachtige remmers van CYP1A2, 2A6, 2B6, 2C8, 2C9, 2D6 of 3A4. Tijdsafhankelijke remming van CYP3A4 en CYP2B6 door neratinib en M6 kon niet uitgesloten worden.

Neratinib induceerde CYP1A2, 2B6, 2C9, of 3A4 niet.

### *Effect van neratinib op transporters*

In vitro was er geen klinische relevante remming van de activiteit van de menselijke BSEP efflux transporter, met een gemelde IC50-waarde van >10 µM. Bij 10 µM bleek neratinib de BCRP efflux transporter te remmen, wat klinisch relevant zou kunnen zijn op intestinaal niveau (zie rubriek 4.5). Tijdens in-vitro-onderzoek was neratinib een remmer van P-glycoproteïne (Pgp) efflux transporters, wat verder bevestigd werd in een klinisch onderzoek. Meerdere orale doses van neratinib 240 mg verhoogden de digoxineblootstelling (54 en 32% verhoging in respectievelijk C<sub>max</sub> en AUC) zonder invloed op de mate van renale klaring (zie rubriek 4.4 en rubriek 4.5).

Neratinib zorgde niet voor een remmende werking op de opnametransporters OATP1B1\*1a, OATP1B3, OAT1, OAT3 en OCT2, met gemelde IC50-waarden van >10 µM. Neratinib zorgde voor een remmende werking op de opnametransporter OCT1, met een IC50 van 2,9 µM.

### Speciale populaties

#### *Nierfunctiestoornis*

Er zijn geen farmacokinetische onderzoeken uitgevoerd met patiënten met een nierfunctiestoornis of dialysepatiënten. Uit de creatinineklaring in farmacokinetische populatiemodellen konden geen conclusies worden getrokken met betrekking tot de verschillen tussen patiënten. Daarom worden er geen dosisaanpassingen aanbevolen voor patiënten met een lichte tot matige nierfunctiestoornis (zie rubriek 4.2 en rubriek 4.4).

#### *Leverfunctiestoornis*

Neratinib wordt extensief gemetaboliseerd in de lever. Bij proefpersonen met een ernstige bestaande leverfunctiestoornis (Child-Pugh-klasse C) zonder kanker, nam de klaring van neratinib af met 36% en was de blootstelling aan neratinib driemaal zo hoog als bij gezonde vrijwilligers (zie rubriek 4.2 en rubriek 4.3).

## **5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek**

Er zijn geen bijwerkingen waargenomen in klinische onderzoeken. Echter bij dieren zijn bij soortgelijke blootstellingsniveaus als de klinische blootstellingsniveaus wel bijwerkingen waargenomen. Het betreft de volgende bijwerkingen die relevant zouden kunnen zijn voor klinische doeleinden:

### Carcinogenese, mutagenese

Nerlynx was niet clastogeen en ook niet mutageen in de standaardbatterij van genotoxiciteitsonderzoeken.

De metabolieten van neratinib M3, M6, M7 en M11 zijn negatief in de standaardbatterij van *in-vitro*-genotoxiciteitsonderzoeken.

Uit een carcinogeniciteitsonderzoek van 6 maanden met Tg.rasH2-transgene muizen en 2-jaarsgegevens van ratten bleken geen tekenen van carcinogeen potentieel.

### Reproductietoxiciteit

Bij konijnen waren er geen effecten op de paring of het vermogen van dieren om zwanger te raken, maar embryo-foetale letaliteit en foetale morfologische afwijkingen (zoals koepelvormige kop, verwijding van de hersenventrikels en misvormde voorste fontanellen en vergrote voorste en/of achterste fontanellen) werden waargenomen bij doses die als klinisch relevant kunnen worden beschouwd.

### Environmental Risk Assessment (ERA)

Onderzoek naar milieurisicobeoordeling heeft aangetoond dat neratinib een duidelijk potentieel heeft om persistent, bioaccumulerend en toxisch voor het milieu te zijn (zie rubriek 6.6).

## **6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS**

### **6.1 Lijst van hulpstoffen**

#### Tabletkern

Mannitol (E421)  
Microkristallijne cellulose  
Crospovidon  
Povidon  
Watervrij colloïdaal silica  
Magnesiumstearaat

#### Omhuiling van de tablet

Polyvinylalcohol  
Titaandioxide (E171)  
Macrogol  
Talk  
Rood ijzeroxide (E172)

### **6.2 Gevallen van onverenigbaarheid**

Niet van toepassing.

### **6.3 Houdbaarheid**

3 jaar.

### **6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren**

De fles zorgvuldig gesloten houden ter bescherming tegen vocht.

Voor dit geneesmiddel zijn er geen speciale bewaarcondities wat betreft de temperatuur.

### **6.5 Aard en inhoud van de verpakking**

Witte, ronde fles van hogedichtheidpolyethyleen (HDPE) van 60 ml met een kindveilige sluiting van polypropyleen en een verzegeling aan de binnenkant van inductiefolie.

In elke fles is bij de tabletten een busje van HDPE met 1 gram silicagel als droogmiddel gevoegd.

Elke fles bevat 180 tabletten.

### **6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen**

Dit geneesmiddel kan een risico vormen voor het milieu (zie rubriek 5.3).

Al het ongebruikte geneesmiddel of afvalmateriaal dient te worden vernietigd overeenkomstig lokale voorschriften.

## **7. HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN**

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

**8. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN**

EU/1/18/1311/001

**9. DATUM VAN EERSTE VERLENING VAN DE VERGUNNING/VERLENGING VAN DE VERGUNNING**

Datum van eerste verlening van de vergunning: 31 augustus 2018

**10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST**

Gedetailleerde informatie over dit geneesmiddel is beschikbaar op de website van het Europees Geneesmiddelenbureau (<http://www.ema.europa.eu>).

## **BIJLAGE II**

- A. FABRIKANT VERANTWOORDELIJK VOOR VRIJGIFTE**
- B. VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN TEN AANZIEN VAN LEVERING EN GEBRUIK**
- C. ANDERE VOORWAARDEN EN EISEN DIE DOOR DE HOUDER VAN DE HANDELSVERGUNNING MOETEN WORDEN NAGEKOMEN**
- D. VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN MET BETREKKING TOT EEN VEILIG EN DOELTREFFEND GEBRUIK VAN HET GENEESMIDDEL**

## **A. FABRIKANT VERANTWOORDELIJK VOOR VRIJGIFTE**

### Naam en adres van de fabrikant verantwoordelijk voor vrijgifte

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

## **B. VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN TEN AANZIEN VAN LEVERING EN GEBRUIK**

Aan beperkt medisch voorschrift onderworpen geneesmiddel (zie bijlage I: Samenvatting van de productkenmerken, rubriek 4.2).

## **C. ANDERE VOORWAARDEN EN EISEN DIE DOOR DE HOUDER VAN DE HANDELSVERGUNNING MOETEN WORDEN NAGEKOMEN**

- **Periodieke veiligheidsverslagen**

De vereisten voor de indiening van periodieke veiligheidsverslagen worden vermeld in de lijst met Europese referentiedata (EURD-lijst), waarin voorzien wordt in artikel 107c, onder punt 7 van Richtlijn 2001/83/EG en eventuele hieropvolgende aanpassingen gepubliceerd op het Europese webportaal voor geneesmiddelen.

De vergunninghouder zal het eerste periodieke veiligheidsverslag voor dit geneesmiddel binnen 6 maanden na toekenning van de vergunning indienen.

## **D. VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN MET BETREKKING TOT EEN VEILIG EN DOELTREFFEND GEBRUIK VAN HET GENEESMIDDEL**

- **Risk Management Plan (RMP)**

De vergunninghouder voert de verplichte onderzoeken en maatregelen uit ten behoeve van de geneesmiddelenbewaking, zoals uitgewerkt in het overeengekomen RMP en weergegeven in module 1.8.2 van de handelsvergunning, en in eventuele daaropvolgende overeengekomen RMP-aanpassingen.

Een aanpassing van het RMP wordt ingediend:

- op verzoek van het Europees Geneesmiddelenbureau;
- steeds wanneer het risicomanagementsysteem gewijzigd wordt, met name als gevolg van het beschikbaar komen van nieuwe informatie die kan leiden tot een belangrijke wijziging van de bestaande verhouding tussen de voordelen en risico's of nadat een belangrijke mijlpaal (voor geneesmiddelenbewaking of voor beperking van de risico's tot een minimum) is bereikt.
- **Extra risicobeperkende maatregelen**

Vóór de lancering van Nerlynx in elke lidstaat moet de vergunninghouder met de nationale bevoegde instantie overeenstemming hebben bereikt over de inhoud en de vorm van het voorlichtingsprogramma voor Nerlynx, met inbegrip van de communicatiemedia, distributiemodaliteiten en eventuele andere aspecten van het programma.

De vergunninghouder zal ervoor zorgen dat in elke lidstaat waar Nerlynx op de markt wordt gebracht, alle beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg die Nerlynx naar verwachting zullen voorschrijven/verstrekken alsook alle patiënten/verzorgers die Nerlynx naar verwachting zullen gebruiken, toegang krijgen tot de volgende voorlichtingspakketten of deze ontvangen:

- Voorlichtingsmateriaal voor artsen

- Informatiepakket voor de patiënt

**Het voorlichtingsmateriaal voor artsen** moet bevatten:

- De samenvatting van de productkenmerken
- Handleiding voor beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg
- Voorlichtingsmateriaal voor patiënten
- **De handleiding voor beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg** zal de volgende kernelementen bevatten:
  - Naam van het product, werkzaam bestanddeel en goedgekeurde indicatie van het product
  - Relevante informatie over de veiligheidskwestie “Toxiciteit in het maag-darmstelsel (diarree)” (bijv. ernst, intensiteit, frequentie, tijd tot begin, duur, omkeerbaarheid van de bijwerking indien van toepassing)
  - Bijzonderheden over de patiëntgroep met een verhoogd risico op de veiligheidskwestie
  - Belangrijkste boodschap die in consulten aan patiënten moet worden overgebracht over hoe maag-darmtoxiciteit kan worden voorkomen en worden beperkt door passende controle en behandeling:
    - profylactische behandeling met geneesmiddel tegen diarree
    - veranderingen in voeding
    - dosisaanpassing (met richtlijn voor het aanpassen van doses)/stopzetting van de behandeling
  - Het belang van het verstrekken van het voorlichtingsmateriaal aan patiënten/verzorgers aan het einde van het consult
  - Opmerkingen over het belang van het melden van bijwerkingen
- **Het voorlichtingsmateriaal voor patiënten:**

Het informatiepakket voor de patiënt moet bevatten:

- Bijsluiter
- Een handleiding bij de behandeling voor de patiënt/verzorger
- “Mijn behandeldagboek”

**De handleiding voor de patiënt/verzorger** zal de volgende belangrijke boodschappen (in lekentaal) bevatten:

- Naam van het product, werkzaam bestanddeel en goedgekeurde indicatie van het product
- Relevante informatie over maag-darmtoxiciteit (diarree) (bijv. bijzonderheden over klachten en verschijnselen [ernst, intensiteit, frequentie, tijd tot begin, duur, risico's en gevolgen])
- Belangrijkste boodschappen over hoe toxiciteit in het maag-darmstelsel kan worden voorkomen en worden beperkt door passende controle (met verwijzing naar het behandeldagboek) en behandeling:
  - profylactische behandeling met geneesmiddel tegen diarree
  - veranderingen in voeding
  - wanneer een beroepsbeoefenaar in de gezondheidszorg moet worden gewaarschuwd, en het belang daarvan voor verdere aanpassingen in de behandeling
- Opmerking over het belang van het lezen van de bijsluiter
- Opmerkingen over het belang van het melden van bijwerkingen

**BIJLAGE III**  
**ETIKETTERING EN BIJSLUITER**



## **A. ETIKETERING**

**GEGEVENS DIE OP DE BUITENVERPAKKING EN DE PRIMAIRE VERPAKKING  
MOETEN WORDEN VERMELD**

**KARTONNEN DOOS EN FLES**

**1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL**

Nerlynx 40 mg filmomhulde tabletten  
neratinib

**2. GEHALTE AAN WERKZAME STOF(FEN)**

Elke filmomhulde tablet bevat neratinibmaleaat, overeenkomend met 40 mg neratinib.

**3. LIJST VAN HULPSTOFFEN**

**4. FARMACEUTISCHE VORM EN INHOUD**

180 tabletten

**5. WIJZE VAN GEBRUIK EN TOEDIENINGSWEG**

Lees voor het gebruik de bijsluiter.  
Oraal gebruik.

**6. EEN SPECIALE WAARSCHUWING DAT HET GENEESMIDDEL BUITEN HET  
ZICHT EN BEREIK VAN KINDEREN DIEN'T TE WORDEN GEHOUDEN**

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

**7. ANDERE SPECIALE WAARSCHUWING(EN), INDIEN NODIG**

Slik het droogmiddel niet in.

**8. UITERSTE GEBRUIKSDATUM**

EXP

**9. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR DE BEWARING**

De fles zorgvuldig gesloten houden ter bescherming tegen vocht.

**10. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR HET VERWIJDEREN VAN NIET-GEBRUIKTE GENEESMIDDELEN OF DAARVAN AFGELEIDE AFVALSTOFFEN (INDIEN VAN TOEPASSING)**

Al het ongebruikte geneesmiddel of afvalmateriaal dient te worden vernietigd overeenkomstig lokale voorschriften.

**11. NAAM EN ADRES VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN**

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

**12. NUMMER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN**

EU/1/18/1311/001

**13. PARTIJNUMMER**

Lot

**14. ALGEMENE INDELING VOOR DE AFLEVERING**

**15. INSTRUCTIES VOOR GEBRUIK**

**16. INFORMATIE IN BRAILLE**

nerlynx 40 mg

**17. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - 2D MATRIXCODE**

**Kartonnen doos:**  
2D matrixcode met het unieke identificatiekenmerk

**18. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - VOOR MENSEN LEESBARE GEGEVENS**

**Kartonnen doos:**  
PC:  
SN:  
NN:

## **B. BIJSLUITER**

## **Bijsluiter: informatie voor de patiënt**

### **Nerlynx 40 mg filmomhulde tabletten** neratinib

▼ Dit geneesmiddel is onderworpen aan aanvullende monitoring. Daardoor kan snel nieuwe veiligheidsinformatie worden vastgesteld. U kunt hieraan bijdragen door melding te maken van alle bijwerkingen die u eventueel zou ervaren. Aan het einde van rubriek 4 leest u hoe u dat kunt doen.

#### **Lees goed de hele bijsluiter voordat u dit geneesmiddel gaat innemen want er staat belangrijke informatie in voor u.**

- Bewaar deze bijsluiter. Misschien heeft u hem later weer nodig.
- Heeft u nog vragen? Neem dan contact op met uw arts of apotheker.
- Geef dit geneesmiddel niet door aan anderen, want het is alleen aan u voorgeschreven. Het kan schadelijk zijn voor anderen, ook al hebben zij dezelfde klachten als u.
- Krijgt u last van een van de bijwerkingen die in rubriek 4 staan? Of krijgt u een bijwerking die niet in deze bijsluiter staat? Neem dan contact op met uw arts, apotheker of verpleegkundige.

#### **Inhoud van deze bijsluiter**

1. Wat is Nerlynx en waarvoor wordt dit middel gebruikt?
2. Wanneer mag u dit middel niet innemen of moet u er extra voorzichtig mee zijn?
3. Hoe neemt u dit middel in?
4. Mogelijke bijwerkingen
5. Hoe bewaart u dit middel?
6. Inhoud van de verpakking en overige informatie

#### **1. Wat is Nerlynx en waarvoor wordt dit middel gebruikt?**

##### **Wat is Nerlynx?**

Nerlynx bevat de werkzame stof ‘neratinib’. Het behoort tot een groep geneesmiddelen die ‘tyrosinekinaseremmers’ worden genoemd en die worden gebruikt om kankercellen te blokkeren en borstkanker te behandelen.

##### **Waarvoor wordt dit middel gebruikt?**

Nerlynx wordt gebruikt voor patiënten die borstkanker in een vroeg stadium hebben en die:

- Hormoonreceptorpositief (HR-positief) en humaan epidermale groeifactorreceptor 2-positief (HER2-positief) zijn, en
- eerder zijn behandeld met een ander geneesmiddel genaamd ‘trastuzumab’.

De ‘HER2-receptor’ is een eiwit dat wordt aangetroffen op het oppervlak van cellen in het lichaam. Het helpt bij het reguleren van de groei van gezonde borstcellen. Bij HER2-positieve borstkanker hebben de kankercellen een grote hoeveelheid HER2-receptoren op hun oppervlak. Dit leidt ertoe dat de kankercellen zich sneller delen en groeien.

‘Hormoonreceptoren’ zijn ook eiwitten die tot expressie worden gebracht in de cellen van bepaalde weefsels. Oestrogenen en progesteron binden aan deze eiwitten en reguleren de celactiviteit. Bij HR-positieve borstkanker kan de celdeling en groei van de tumor worden versterkt door oestrogenen en / of progesteron.

Voordat Nerlynx wordt gebruikt moet het type kanker dat u heeft zijn getest om te zien of die HR-positief en HER2-positief is. U moet ook al eerder zijn behandeld met trastuzumab.

##### **Hoe werkt dit middel?**

Nerlynx werkt door de HER2-receptoren op de kankercellen te blokkeren. Dit zorgt ervoor dat de cellen zich niet meer kunnen delen en groeien.

## **2. Wanneer mag u dit middel niet innemen of moet u er extra voorzichtig mee zijn?**

### **Wanneer mag u dit middel niet gebruiken?**

- U bent allergisch voor een van de stoffen in dit geneesmiddel. Deze stoffen kunt u vinden in rubriek 6,
- U heeft een ernstig leverprobleem,
- U neemt rifampicine (een geneesmiddel tegen tuberculose (TB)),
- U neemt carbamazepine of fenytoïne (geneesmiddelen tegen aanvallen van epilepsie),
- U neemt sint-janskruid (kruidengeneesmiddel tegen depressie).

### **Wanneer moet u extra voorzichtig zijn met dit middel?**

Neem contact op met uw arts of apotheker voordat u dit middel inneemt.

### **Wanneer u start met Nerlynx, moet u ook een diarreeremmer gebruiken**

Nerlynx kan vroeg in de behandeling diarree veroorzaken. U moet een diarreeremmer gebruiken zodat uw diarree niet ernstig wordt en om te voorkomen dat u uitgedroogd raakt tijdens uw behandeling met Nerlynx.

### **Metingen en controles op leverproblemen**

Nerlynx kan veranderingen in de werking van de lever veroorzaken – dit blijkt uit bloedonderzoeken. Uw arts zal bloedonderzoeken doen voor en tijdens uw behandeling met Nerlynx. Uw arts stopt uw behandeling met Nerlynx als uit uw leveronderzoeken blijkt dat er ernstige problemen zijn.

### **Kinderen en jongeren tot 18 jaar**

Niet gebruiken bij kinderen jonger dan 18 jaar. De veiligheid van Nerlynx en hoe effectief het is, zijn niet onderzocht in deze leeftijdsgroep.

### **Gebruikt u nog andere geneesmiddelen?**

Gebruikt u naast Nerlynx nog andere geneesmiddelen, heeft u dat kort geleden gedaan of bestaat de mogelijkheid dat u binnenkort andere geneesmiddelen gaat gebruiken? Vertel dat dan uw arts of apotheker. Dit is omdat Nerlynx invloed kan hebben op de werking van sommige andere geneesmiddelen. Ook kunnen sommige andere geneesmiddelen invloed hebben op de werking van Nerlynx.

Vertel het uw arts of apotheker met name als u een van de volgende geneesmiddelen gebruikt:

- rifampicine - een geneesmiddel tegen tuberculose
- carbamazepine, fenobarbital of fenytoïne - geneesmiddelen tegen aanvallen van epilepsie
- sint-janskruid - een kruidengeneesmiddel tegen depressie
- ketoconazol, voriconazol, itraconazol of fluconazol - geneesmiddelen tegen schimmelinfecties
- erytromycine of claritromycine - geneesmiddelen tegen bacteriële infecties
- proteaseremmers - antivirale geneesmiddelen
- nefazodon - een geneesmiddel tegen depressie
- diltiazem of verapamil - geneesmiddelen tegen hoge bloeddruk en pijn op de borst
- dabigatran of digoxine - een geneesmiddel tegen problemen met het hart
- rosuvastatine - een geneesmiddel tegen een hoog cholesterolgehalte in het bloed
- irinotecan - een geneesmiddel tegen kanker in de dikke darm of het laatste stuk van de dikke darm (colorectaal)
- sulfasalazine – een geneesmiddel tegen ontsteking van de darmen
- geneesmiddelen tegen maagklachten, zoals:
  - lansoprazol, omeprazol of vergelijkbare geneesmiddelen genaamd ‘protonpompremmers’ of PPI’s worden niet aanbevolen.
  - ranitidine, cimetidine of vergelijkbare geneesmiddelen genaamd ‘H2- receptorantagonisten’. Neratinib moet 10 uur na de dosis van de H2-receptorantagonist ingenomen worden en minstens 2 uur voor de volgende dosis H2-receptorantagonist.
  - zuurremmende middelen - tussen het moment van inname van deze geneesmiddelen en inname van Nerlynx moet in ieder geval 3 uur zitten.

Gebruikt u een of meer van de bovenstaande middelen (of weet u het niet zeker)? Neem dan contact op met uw arts of apotheker voordat u Nerlynx inneemt.

### **Waarop moet u letten met eten en drinken?**

Neem geen grapefruit of granaatappel als u Nerlynx inneemt. Dit houdt in dat u deze niet mag eten, het sap niet mag drinken en dat u geen supplementen mag gebruiken die deze zouden kunnen bevatten. Dit is omdat deze fruitsoorten een wisselwerking kunnen hebben met Nerlynx en invloed kunnen hebben op de werking van het geneesmiddel.

### **Zwangerschap**

Als u zwanger bent, zal uw arts beoordelen wat het mogelijke voordeel voor u is en wat de risico's voor de foetus zijn voordat u dit geneesmiddel krijgt. Als u zwanger raakt terwijl u dit geneesmiddel inneemt, zal uw arts beoordelen wat bij voortzetting van dit geneesmiddel het mogelijke voordeel voor u is en wat de risico's voor de foetus zijn.

### **Anticonceptie**

Vrouwen die zwanger kunnen raken, moeten een effectieve anticonceptiemethode gebruiken, waaronder een barrièremethode:

- tijdens behandeling met Nerlynx en
- gedurende een maand na afloop van de behandeling.

Mannen moeten een effectieve barrièremethode voor anticonceptie gebruiken, zoals een condoom:

- tijdens behandeling met Nerlynx en
- gedurende drie maanden na afloop van de behandeling.

### **Borstvoeding**

Overleg met uw arts voordat u Nerlynx gaat gebruiken als u borstvoeding geeft of van plan bent om borstvoeding te gaan geven, omdat kleine hoeveelheden van dit geneesmiddel in de moedermelk terecht kunnen komen. Uw arts zal met u bespreken wat de voordelen en risico's van Nerlynx gedurende deze periode zijn.

### **Rijvaardigheid en het gebruik van machines**

Nerlynx heeft een geringe of matige invloed op de rijvaardigheid en op het vermogen om machines te bedienen. De bijwerkingen van Nerlynx (bijvoorbeeld uitdroging en duizeligheid als gevolg van diarree, vermoeidheid en flauwvallen) kunnen invloed hebben op hoe taken waarvoor oordelende, motorische of cognitieve vaardigheden nodig zijn, uitgevoerd worden.

## **3. Hoe neemt u dit middel in?**

Neem dit geneesmiddel altijd in precies zoals uw arts u dat heeft verteld. Twijfelt u over het juiste gebruik? Neem dan contact op met uw arts of apotheker.

### **Hoeveel van dit middel neemt u in?**

De aanbevolen dosering Nerlynx is eenmaal daags 6 tabletten (in totaal 240 mg).

- Neem de tabletten met voedsel in. Plet de tabletten niet en los ze niet op. Slik het droogmiddel niet in.
- Neem alle tabletten in met water, elke dag rond hetzelfde tijdstip, bij voorkeur in de ochtend.

De behandelkuur duurt een jaar.

### **Wanneer u start met Nerlynx, moet u ook een diarreeremmer gebruiken**

Nerlynx kan vroeg in de behandeling diarree veroorzaken, tenzij u een diarreeremmer gebruikt om diarree te voorkomen of te verminderen. Diarree treedt meestal vroeg in de behandeling met Nerlynx op en kan ernstig zijn, wat ertoe kan leiden dat u uitgedroogd raakt.

- Begin meteen met een diarreeremmer bij de eerste dosis Nerlynx.
- Uw arts vertelt u hoe u de diarreeremmer moet innemen.

- Blijf de diarreeremmer innemen gedurende de eerste een of twee maanden van uw behandeling met Nerlynx. Uw arts vertelt u of u na die eerste twee maanden de diarreeremmer moet blijven innemen om uw diarree onder controle te houden.
- Uw arts vertelt u ook of u uw dosis Nerlynx moet wijzigen vanwege de diarree.

**Heeft u te veel van dit middel ingenomen?** Neem onmiddellijk contact op met een arts of ziekenhuis. Neem de verpakking van het geneesmiddel mee.

Enkele bijwerkingen die optreden als u meer Nerlynx heeft gebruikt dan zou moeten, zijn: diarree, misselijkheid, overgeven en uitdroging.

**Bent u vergeten dit middel in te nemen?**

- Als u een dosis bent vergeten, wacht u tot de volgende dag voordat u de volgende dosis inneemt.
- Neem geen dubbele dosis om een vergeten dosis in te halen.

**Als u stopt met het innemen van dit middel**

- Stop niet met het innemen van Nerlynx zonder met uw arts te overleggen.

Heeft u nog andere vragen over het gebruik van dit geneesmiddel? Neem dan contact op met uw arts of apotheker.

**4. Mogelijke bijwerkingen**

Zoals elk geneesmiddel kan ook dit geneesmiddel bijwerkingen hebben, al krijgt niet iedereen daarmee te maken. De volgende bijwerkingen kunnen bij dit geneesmiddel voorkomen:

**Diarree**

Nerlynx kan vroeg in de behandeling diarree veroorzaken, tenzij u een diarreeremmer gebruikt om diarree te voorkomen of te verminderen. De diarree kan ernstig zijn en u kunt uitgedroogd raken. Zie rubriek 3 voor meer informatie over de diarreeremmer die u gelijk met Nerlynx moet innemen.

**Neem contact op met uw arts als:**

- u diarree heeft die niet verdwijnt - uw arts kan u tips geven over hoe u de diarree onder controle kunt houden.
- u zich duizelig of zwak voelt door de diarree - u kunt ook meteen naar het ziekenhuis gaan.

**Leverproblemen**

Nerlynx kan veranderingen in de werking van de lever veroorzaken – dit blijkt uit bloedonderzoeken. U kunt wel of niet klachten of verschijnselen van leverproblemen vertonen (bijvoorbeeld een gele huid en/of gele ogen, donkere urine of lichtgekleurde ontlasting). Uw arts zal bloedonderzoeken doen voor en tijdens uw behandeling met Nerlynx. Uw arts stopt uw behandeling met Nerlynx als uit uw leveronderzoeken blijkt dat er ernstige problemen zijn.

**Andere bijwerkingen**

Vertel het aan uw arts of apotheker als u één of meer van de volgende bijwerkingen opmerkt:

**Zeer vaak:** komen voor bij meer dan 1 op de 10 gebruikers

- diarree
- maagpijn, misselijkheid, weinig eetlust
- droge of ontstoken mond, met blaasjes en zweertjes
- huiduitslag
- spierspasmen of spierkrampen
- zeer moe zijn



**Vaak:** komen voor bij minder dan 1 op de 10 gebruikers

- branderig gevoel bij het plassen en vaak een sterke aandrang om te plassen hebben (dit kunnen symptomen van een urineweginfectie zijn)
- uitdroging
- bloedneus
- lichte maagklachten
- droge mond
- veranderingen van de leverwaarden bij bloedonderzoek
- nagelproblemen zoals splijtende nagels of kleurverandering
- droge huid inclusief gebarsten huid
- afwijkende waarden bij nierfunctietest
- gewichtsafname

**Soms:** komen voor bij minder dan 1 op de 100 gebruikers

- nierfalen
- afwijkende leverwaarden bij bloedonderzoeken (bijvoorbeeld verhoogd bilirubine in het bloed)

Vertel het aan uw arts of apotheker als u één of meer van de bovenstaande bijwerkingen opmerkt.

### Het melden van bijwerkingen

Krijgt u last van bijwerkingen, neem dan contact op met uw arts of apotheker. Dit geldt ook voor mogelijke bijwerkingen die niet in deze bijsluiter staan. U kunt bijwerkingen ook rechtstreeks melden via het nationale meldsysteem zoals vermeld in [aanhangsel V](#). Door bijwerkingen te melden, kunt u ons helpen meer informatie te verkrijgen over de veiligheid van dit geneesmiddel.

## 5. Hoe bewaart u dit middel?

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

Gebruik dit geneesmiddel niet meer na de uiterste houdbaarheidsdatum. Die is te vinden op de fles en de doos na "EXP". Daar staat een maand en een jaar. De laatste dag van die maand is de uiterste houdbaarheidsdatum.

De fles zorgvuldig gesloten houden ter bescherming tegen vocht.

Voor dit geneesmiddel zijn er geen speciale bewaarcondities wat betreft de temperatuur.

Gebruik dit product niet als u merkt dat de verpakking beschadigd is of als u ziet dat ermee gerommeld is (bijvoorbeeld als de verzegeling aan de binnenkant verbroken is).

Spoel geneesmiddelen niet door de gootsteen of de WC en gooi ze niet in de vuilnisbak. Vraag uw apotheker wat u met geneesmiddelen moet doen die u niet meer gebruikt. Ze worden dan op een verantwoorde manier vernietigd en komen niet in het milieu terecht.

## 6. Inhoud van de verpakking en overige informatie

### Welke stoffen zitten er in dit middel?

- De werkzame stof in dit middel is neratinib. Elke filmomhulde tablet bevat neratinibmaleaat, overeenkomend met 40 mg neratinib.
- De andere stoffen in dit middel zijn:
  - Tabletkern: mannitol (E421), microkristallijne cellulose, crospovidon, povidon, watervrij colloïdaal silica, magnesiumstearaat
  - Tabletomhulsel: polyvinylalcohol, titaandioxide (E171), macrogol, talk, rood ijzeroxide (E172)

**Hoe ziet Nerlynx eruit en hoeveel zit er in een verpakking?**

De filmomhulde tabletten zijn rood, ovaalvormig, met de inscriptie 'W104' aan één zijde en niets aan de andere zijde.

De filmomhulde Nerlynx-tabletten zijn verpakt in een witte, ronde fles van hogedichtheidpolyethyleen (HDPE) met een kindveilige sluiting van polypropyleen en een verzegeling aan de binnenkant van inductiefolie ter beveiliging. Iedere fles bevat 180 filmomhulde tabletten.

In elke fles is bij de tabletten een busje van HDPE met 1 gram silicagel als droogmiddel gevoegd. Slik het droogmiddel niet in.

**Houder van de vergunning voor het in de handel brengen**

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

**Fabrikant**

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

**Deze bijsluiter is voor het laatst goedgekeurd in {MM/JJJJ}**

**Andere informatiebronnen**

Meer informatie over dit geneesmiddel is beschikbaar op de website van het Europees Geneesmiddelenbureau: <http://www.ema.europa.eu>.

---