CANITIB
Neratinib 40 mg
COMPRIMIDOS RECUBIERTOS

VENTA BAJO RECETA ARCHIVADA — INDUSTRIA ARGENTINA

COMPOSICIÓN
Cada comprimido recubierto contiene:

Neratinib (como maleato)*	40,000 mg
Manitol CD	36,190 mg
Celulosa microcristalina	13,780 mg
Povidona K30	5,720 mg
Crospovidona	5,720 mg
Dióxido de silicio coloidal	2,290 mg
Estearato de magnesio	2,290 mg
Alcohol polivinílico	1,372 mg
Dióxido de titanio	0,717 mg
Polietilenglicol	0,693 mg
Talco	0,507 mg
FD&C Amarillo N° 5 (CI 19140)	0,070 mg
Óxido de hierro amarillo (CI 77492)	0,070 mg

*Equivalentes a 48,310 mg de Neratinib maleato.

ACCIÓN TERAPÉUTICA
Grupo farmacoterapéutico: agentes antineoplásicos, otros agentes antineoplásicos, inhibidores de la proteínaquinasa.
Código ATC: L01EH02

INDICACIONES
CANITIB está indicado en adultos para el tratamiento adyuvante prolongado de cáncer de mama en estadio inicial con receptor hormonal positivo y sobreexpresión/amplificación de HER2, que hayan finalizado el tratamiento adyuvante previo con trastuzumab hace menos de un año.

PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS
Mecanismo de acción
El Neratinib es un inhibidor irreversible de la tirosina quinasa (TKI, por sus siglas en inglés) del homólogo del oncogén viral de la leucemia eritroblástica (ERBB) que bloquea la transducción de la señal del factor de crecimiento mitógeno mediante una unión covalente de alta afinidad al sitio de unión del ATP de 3 receptores del factor de crecimiento epidérmico (EGFR, por sus siglas en inglés): EGFR (codificado por ERBB1), HER2 (codificado por ERBB2) y HER4 (codificado por ERBB4) o sus heterodímeros activos con HER3 (codificado por ERBB3). El resultado es una inhibición mantenida de estas vías que favorecen el crecimiento en los cánceres de mama con amplificación o sobreexpresión de HER2 o con mutaciones de HER2. El Neratinib se une al receptor HER2, reduce la autofosforilación de EGFR y HER2 y las vías de señalización posteriores de MAPK y AKT e inhibe con gran potencia la proliferación de las células tumorales *in vitro*. El Neratinib inhibió estirpes celulares de carcinoma que expresaban EGFR y/o HER2 con una CI50 celular inferior a 100 nM.

Propiedades farmacocinéticas
Se estudió el balance de masas tras la administración de una dosis oral única de 200 mg de Neratinib en seis sujetos sanos.

Absorción
Tras la administración oral de 240 mg de Neratinib, la absorción fue lenta y las concentraciones plasmáticas máximas de Neratinib se alcanzaron alrededor de 7 horas después de la administración. Una dosis única de 240 mg de Neratinib tomada con alimentos aumentó la $C_{máx}$ y el AUC alrededor de un 17% y un 23%, respectivamente, comparado con la administración en ayunas. Una dosis oral única de 240 mg de Neratinib tomada con una comida rica en grasas aumentó tanto la $C_{máx}$ como el AUC un 100%, aproximadamente.

Distribución
La unión del Neratinib a las proteínas plasmáticas humanas, incluida la unión covalente a la albúmina sérica humana (ASH), fue superior al 98% y con independencia de la concentración. El Neratinib se unió de forma principal a la ASH y a la alfa-1 glucoproteína ácida humana (AAG). Los estudios *in vitro* demostraron que el Neratinib es un sustrato de la glucoproteína P (gp-P). El Neratinib no actuó como inhibidor potente de la actividad del transportador de salida BSEP humano *in vitro*, notificándose un valor de CI50 > 10 µM. El Neratinib en una concentración de 10 µM inhibió el transportador de salida BCRP. El Neratinib no presentó actividad inhibidora frente a los transportadores de captación OATP1B1*1a, OATP1B3, OAT1, OAT3 y OCT2, con valores de CI50 > 10 µM. El Neratinib mostró actividad inhibidora del transportador de captación OCT1, con una CI50 de 2,9 µM.

Biotransformación
El Neratinib es metabolizado de forma principal en los microsomas hepáticos por la CYP3A4 y, en menor medida, por la flavomonooxigenasa (FMO).
El perfil preliminar de metabolitos en plasma humano indica que, tras la administración oral, el Neratinib experimenta metabolismo oxidativo a través de la CYP3A4. Los metabolitos circulantes son N-óxido de piridina de Neratinib (M3), N-desmetil-Neratinib (M6), N-óxido de dimetilamina de Neratinib (M7) y trazas de N-óxido de hidroxil-Neratinib y bis-N-óxido de Neratinib (M11). El Neratinib es el componente más importante en el plasma y la exposición sistémica a los metabolitos (M3, M6, M7 y M11) tras la administración oral de Neratinib es entre un 10% y un 33% inferior a la exposición al fármaco original en sujetos sanos. Se mostró que los metabolitos M3, M6, M7 y M11 del Neratinib tenían potencias similares a la del Neratinib en análisis enzimáticos *in vitro* (análisis de unión) o en análisis celulares frente a células que expresan ERBB1, ERBB2 (HER2) y ERBB4.

Eliminación
Tras la administración de dosis únicas de Neratinib, la semivida plasmática aparente media del neratinib fue de 17 horas. El Neratinib se excreta de forma principal por vía fecal tras la administración de una dosis única radiomarcada de 200 mg de Neratinib en solución oral, el 97,1% de la dosis administrada se recuperó en heces y el 1,1% en la orina, respectivamente. La excreción fue rápida y completa, recuperándose la mayor parte de la radiactividad (61%) en menos de 96 horas y el 98% al cabo de 10 días. Se desconoce si la eliminación se produce en forma de fármaco inalterado o de metabolitos. Relación(es) farmacocinéticas/farmacodinámica(s).

Insuficiencia renal
No se han realizado estudios farmacocinéticos en pacientes con insuficiencia renal o sometidos a diálisis. La aplicación de un modelo farmacocinético poblacional reveló que el aclaramiento de creatinina no explicaba la variabilidad entre los pacientes, por lo que no se recomienda modificar la dosis en los pacientes con insuficiencia renal leve o moderada.

Insuficiencia hepática
El Neratinib se metaboliza considerablemente en el hígado. En sujetos con insuficiencia hepática preexistente grave (clase C de Child Pugh) sin cáncer, el aclaramiento del Neratinib disminuyó un 36% y la exposición al Neratinib aumentó unas 3 veces comparado con voluntarios sanos.

POSOLOGÍA Y FORMA DE ADMINISTRACIÓN
El tratamiento con CANITIB se debe iniciar y supervisar por un médico con experiencia en la administración de medicamentos antineoplásicos.

Posología
La dosis recomendada de CANITIB es de 240 mg (seis comprimidos de 40 mg) por vía oral una vez al día, de forma ininterrumpida durante un año. CANITIB se debe tomar con alimentos, preferiblemente por la mañana. Los pacientes deben iniciar el tratamiento en el año siguiente a la finalización del tratamiento con trastuzumab.

Modificación de la dosis por reacciones adversas
Se recomienda modificar la dosis de CANITIB en función de la seguridad y la tolerabilidad individuales. El tratamiento de algunas reacciones adversas puede precisar la interrupción o la reducción de la dosis, según se indica en las tablas 1, 2, 3 y 4. **Suspender la administración de CANITIB para pacientes que:**
- No recuperan el grado 0 ó 1 de la toxicidad relacionada con el tratamiento.
- Experimenten una toxicidad que den lugar a un retraso del tratamiento superior a 3 semanas.
- No toleren dosis de 120 mg al día.

Se pueden dar otras situaciones clínicas en las que se deba ajustar la dosis por indicación clínica (p. ej., toxicidad intolerable, reacciones adversas de grado 2 persistentes, etc.).

Tabla 1: Modificación de la dosis de CANITIB por reacciones adversas

Nivel de dosis	Dosis de CANITIB
Dosis inicial recomendada	240 mg al día
Primera reducción de la dosis	200 mg al día
Segunda reducción de la dosis	160 mg al día
Tercera reducción de la dosis	120 mg al día

Tabla 2: Modificación de la dosis de CANITIB y tratamiento-toxicidades generales*

Grado de toxicidad†	Acción
Grado 3	Suspender CANITIB hasta lograr la mejoría a un grado ≤ 1 o a la situación basal en las 3 semanas siguientes a la interrupción del tratamiento. A continuación, reanudar CANITIB en el nivel de dosis inmediatamente inferior. Si la toxicidad de grado 3 no mejora en 3 semanas, suspender CANITIB de manera permanente
Grado 4	Suspender Neratinib de manera permanente.

* Ver tabla 3 y tabla 4 a continuación, para el tratamiento de la diarrea y la hepatotoxicidad.
† Según los CTCAE v4.0

Modificación de dosis en caso de diarrea
El tratamiento de la diarrea requiere el uso correcto de un medicamento antidiarreico, cambios en la alimentación y la modificación adecuada de la dosis de CANITIB. En la tabla 3 se presentan las directrices para ajustar la dosis de CANITIB en caso de diarrea.

Tabla 3: Modificación de la dosis para diarrea

Grado de diarrea*	Acción
• Diarrea de grado 1 [aumento de < 4 deposiciones al día con respecto a la situación basal] • Diarrea de grado 2 [aumento de 4-6 deposiciones al día con respecto a la situación basal] durante < 5 días • Diarrea de grado 3 [aumento de ≥ 7 deposiciones al día con respecto a la situación basal; incontinencia; hospitalización indicada; limitación de las actividades cotidianas de cuidados personales] durante ≤ 2 días Cualquier grado con signos de complicación† • Diarrea de grado 2 de 5 días o más de duración‡ • Diarrea de grado 3 de 2 días a 3 semanas de duración‡	• Ajuste del tratamiento antidiarreico • Cambios en la dieta • Se debe mantener una ingesta de líquidos de ~2 l para evitar la deshidratación • Una vez que el acontecimiento mejore hasta un grado ≤ 1 o hasta la situación basal, se considerará la reanudación de la profilaxis antidiarreica, si procede, con cada administración posterior de Neratinib. Interrupción del tratamiento con Neratinib • Cambios en dieta • Se debe mantener una ingesta de líquidos de ~2 l para evitar la deshidratación • Si la diarrea mejora a un grado 0-1 en una semana o menos, se reanudará el tratamiento con Neratinib en la misma dosis. • Si la diarrea mejora a un grado 0-1 en más de una semana, se reanudará el tratamiento con Neratinib en una dosis reducida (ver tabla 1). • Una vez que el acontecimiento mejore hasta un grado ≤ 1 o hasta la situación basal, se considerará la reanudación de la profilaxis antidiarreica, si procede, con cada administración posterior de Neratinib. • Si la diarrea de grado 3 persiste más de 3 semanas, se suspenderá el tratamiento con Neratinib de manera permanente.
• Diarrea de grado 4 [consecuencias potencialmente mortales; intervención urgente indicada]	• Suspensión de manera permanente del tratamiento con Neratinib.
• Reaparición de diarrea de grado 2 o superior con 120 mg al día	• Suspensión de manera permanente del tratamiento con Neratinib.

* Según los CTCAE v4.0
† Los signos de complicación son deshidratación, fiebre, hipotensión, fallo renal o neutropenia de grado 3 ó 4
‡ A pesar de recibir un tratamiento médico óptimo

Dosis olvidadas
No se deben recuperar las dosis olvidadas y el tratamiento se debe reanudar con la siguiente dosis diaria programada.

Uso de inhibidores de la CYP3A4/gp-P
Si no se puede evitar el uso del inhibidor, se reducirá la dosis de Neratinib a 40 mg (un comprimido de 40 mg) una vez al día si se trata de un inhibidor potente de la CYP3A4/gp-P. Después de suspender la administración del inhibidor potente de la CYP3A4/gp-P, se reanudará la dosis previa de Neratinib 240 mg.

Insuficiencia renal
No es necesario ajustar la dosis en pacientes con insuficiencia renal de leve a moderada. Neratinib no se ha estudiado en pacientes con insuficiencia renal grave, incluidos los que reciben diálisis. No se recomienda el tratamiento en pacientes con insuficiencia renal grave o en diálisis.

Insuficiencia hepática
No es necesario ajustar la dosis en pacientes con insuficiencia hepática de clase A o B de Child-Pugh (de leve a moderada). No se recomienda el tratamiento en pacientes con insuficiencia hepática de clase C de Child-Pugh. Modificación de la dosis en caso de hepatotoxicidad. En la tabla 4 se muestran las directrices para el ajuste de la dosis de Neratinib en caso de toxicidad hepática.

Tabla 4: Modificación de la dosis para hepatotoxicidad

Grado de hepatotoxicidad*	Acción
• ALT de grado 3 (> 5-20 x LSN) ó • Bilirrubina de grado 3 (> 3-10 x LSN)	• Interrumpir Neratinib hasta recuperar grado ≤ 1. • Evaluar causas alternativas. • Reanudar Neratinib con el nivel de dosis inmediatamente inferior si se logra la mejoría a un grado ≤ 1 en menos de 3 semanas. Si se repite la elevación de la ALT o la bilirrubina de grado 3 a pesar de haber reducido la dosis, suspender de manera permanente la administración de Neratinib.
• ALT de grado 4 (> 20 x LSN) ó • Bilirrubina de grado 4 (> 10 x LSN)	• Suspender de manera permanente la administración de Neratinib. • Evaluar causas alternativas.

LSN = límite superior normal; ALT = alanina aminotransferasa
* Según los CTCAE v4.0

Pacientes de edad avanzada
No es necesario ajustar la dosis. No se dispone de datos en pacientes mayores de 85 años.

Población pediátrica
El uso de Neratinib en la población pediátrica para la indicación de cáncer de mama no es relevante.

Forma de administración
CANITIB es para uso por vía oral. Los comprimidos se deben tragar enteros, preferiblemente con agua, sin triturarlos ni disolverlos, y se tomarán con alimentos, por la mañana.

CONTRAINDICACIONES
Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes. Administración conjunta de los siguientes medicamentos que son inductores potentes de la isoforma CYP3A4 del citocromo P450 o de la glucoproteína P (gp-P):

- Carbamazepina, fenobarbital, fenitoína (antiepilépticos).
- Hipérico (Hypericum perforatum) (planta medicinal)
- Rifampicina (antimicobacteriano).

Administración conjunta de inhibidores moderados de la CYP3A4/gp-P:
- Fluconazol (antifúngico).
- Diltiazem, verapamilo (antagonistas del calcio).
- Eritromicina (antibiótico).

Insuficiencia hepática grave (clase C de Child-Pugh).

ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES
Diarrea
Se ha notificado diarrea durante el tratamiento con Neratinib. La diarrea puede ser intensa y asociarse a deshidratación.
La diarrea, en general, suele aparecer al principio durante la primera o la segunda semana de tratamiento con Neratinib, y puede ser recurrente.
Se debe indicar a los pacientes que empiecen un tratamiento profiláctico con un antidiarreico junto con la primera dosis de Neratinib y que sigan tomando el antidiarreico con regularidad durante los primeros 1-2 meses de tratamiento con Neratinib, ajustando la dosis hasta lograr 1-2 deposiciones al día.

Pacientes de edad avanzada
Los pacientes de edad avanzada (≥ 65 años) tienen un mayor riesgo de insuficiencia renal y deshidratación, que puede ser una complicación de la diarrea, por lo que se deben controlar de forma minuciosa.

Pacientes con trastornos gastrointestinales crónicos importantes
En el estudio fundamental no se incluyeron pacientes con trastornos gastrointestinales crónicos importantes cuyo síntoma principal fuera la diarrea, por lo que este tipo de pacientes deben ser vigilados estrechamente.

Insuficiencia renal
Los pacientes con insuficiencia renal tienen un mayor riesgo de complicaciones por deshidratación si presentan diarrea, por lo que deben ser vigilados estrechamente.

Insuficiencia hepática
En los pacientes con insuficiencia hepática grave (clase C de Child-Pugh), la exposición al Neratinib aumenta en 2,8 veces.
Se ha notificado hepatotoxicidad en pacientes tratados con Neratinib. Se deben realizar pruebas de función hepática que incluyan la determinación de alanina aminotransferasa (ALT), aspartato aminotransferasa (AST) y bilirrubina total en la semana 1, después mensualmente durante los 3 primeros meses y, a partir de entonces, cada 6 semanas durante el tratamiento o cuando esté clínicamente indicado.
Se evaluará a los pacientes que presenten diarrea de grado ≥ 3 con necesidad de fluidoterapia IV o cualquier signo o síntoma de hepatotoxicidad, como aumento del cansancio, náuseas, vómitos, ictericia, dolor o sensibilidad en el cuadrante superior derecho, fiebre, urticaria o eosinofilia, para detectar posibles cambios en las pruebas de función hepática. Durante la evaluación de la hepatotoxicidad, también se deben determinar la bilirrubina fraccionada y el tiempo de protrombina.

Función ventricular izquierda
La inhibición de HER2 se ha asociado a disfunción del ventrículo izquierdo. Neratinib no se ha estudiado en pacientes con una fracción de eyección del ventrículo izquierdo (FEVI) por debajo del límite inferior normal o con antecedentes cardíacos importantes. En los pacientes con factores de riesgo cardíaco conocidos se debe vigilar la función cardíaca, lo que incluirá una evaluación de la FEVI, cuando esté clínicamente indicado.

Inhibidores de la bomba de protones, antagonistas de los receptores H2 y antiácidos
No se recomienda la administración conjunta de inhibidores de la bomba de protones (IBP) ni de antagonistas de los receptores H2. Si se toma un antiácido, la administración de Neratinib y la del antiácido se espaciarán al menos 3 horas.

Embarazo
El Neratinib puede provocar daños fetales si se administra a mujeres embarazadas.

Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo
Neratinib se ha asociado a trastornos de la piel y del tejido subcutáneo. Los pacientes con trastornos sintomáticos de la piel y del tejido subcutáneo se deben controlar estrechamente.

Tratamiento concomitante con inhibidores de la CYP3A4 y la gp-P
Se debe evitar el tratamiento concomitante con inhibidores potentes de la CYP3A4 y la gp-P debido al riesgo de que aumente la exposición al Neratinib. Se debe evitar el consumo de zumo de pomelo durante el tratamiento con Neratinib.

Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción
Efectos de otras sustancias sobre Neratinib
Inhibidores de la CYP3A4/gp-P
La administración conjunta de una dosis oral única de 240 mg de Neratinib en presencia de ketoconazol (400 mg una vez al día durante 5 días), un inhibidor potente de la CYP3A4/gp-P, aumentó la exposición sistémica al Neratinib. La $C_{máx}$ de Neratinib aumentó en 3,2 veces y el AUC aumentó en 4,8 veces cuando se administró junto con ketoconazol, comparado con la administración de Neratinib solo.
Se debe evitar el uso concomitante de inhibidores potentes de la CYP3A4/gp-P (p. ej., atazanavir, indinavir, nefazodona, nelfinavir, ritonavir, saquinavir, ketoconazol, itraconazol, claritromicina, telitromicina y voriconazol). El pomelo o el zumo de pomelo también pueden aumentar las concentraciones plasmáticas de Neratinib, por lo que debe evitarse su consumo.

Inhibidores de la bomba de protones, antagonistas de los receptores H2 y antiácidos
La solubilidad del neratinib es dependiente de pH. Se debe evitar el tratamiento concomitante con sustancias que aumenten el pH gástrico, ya que podrían reducir la solubilidad y la absorción del Neratinib. La administración de una dosis única de 240 mg de Neratinib combinada con lansoprazol redujo el AUC hasta en un 70%. No se recomienda la administración conjunta de inhibidores de la bomba de protones (IBP) ni de antagonistas de los receptores H2. La administración de Neratinib y la de los antiácidos se deben espaciar al menos 3 horas.

Inductores de la CYP3A4/gp-P
Tras la administración concomitante con dosis repetidas de 600 mg de rifampicina, un potente inductor de la CYP3A4/gp-P, la exposición al Neratinib disminuyó significativamente, alcanzando valores medios de $C_{máx}$ y AUC correspondientes al 24% y 13%, respectivamente, de los valores de referencia (Neratinib administrado solo).
Se debe evitar el uso concomitante de Neratinib con inductores potentes de la CYP3A4/gp-P (p. ej., fenitoína, carbamazepina, rifampicina, fenobarbital o preparados de herbolario que contengan hipérico/Hypericum perforatum).

Efectos del Neratinib sobre otras sustancias
Anticonceptivos hormonales
Actualmente se desconoce si Neratinib disminuye la eficacia de los anticonceptivos hormonales sistémicos. Por consiguiente, las mujeres que utilicen anticonceptivos hormonales sistémicos deberán añadir un método de barrera.

Inhibidores de la proteína de resistencia del cáncer de mama
Neratinib puede inhibir de forma moderada la proteína de resistencia del cáncer de mama (BCRP, por sus siglas en inglés), como parecen indicar los estudios *in vitro*. No se han realizado estudios clínicos con sustratos de la BCRP. Los pacientes tratados con inhibidores de la BCRP (p. ej., rosuvastatina y sulfasalazina) se deben controlar de forma cuidadosa.

Transportadores de la glucoproteína P
Se ha observado en estudios *in vitro* que el Neratinib es un inhibidor de los sustratos de la glucoproteína P (gp-P). En sujetos sanos, la $C_{máx}$ de la digoxina se incrementó en un 54 % y el AUC en un 32% cuando se administró conjuntamente con dosis orales múltiples de 240 mg de Neratinib, comparado con la exposición a la digoxina sola. Los valores de aclaramiento de digoxina fueron equivalentes tras la administración de digoxina sola y de digoxina más Neratinib. Al parecer, el Neratinib ejerció su efecto inhibidor principalmente en la actividad de la gp-P en el tubo digestivo como consecuencia de la inhibición presistémica. Esta interacción presistémica entre el Neratinib y la digoxina podría ser clínicamente relevante para los sustratos de la gp-P con un margen terapéutico estrecho (p. ej., dabigatrán, digoxina y fexofenadina). Los pacientes tratados de forma concomitante con medicamentos en cuyo metabolismo intervengan sustratos de la gp-P en el tubo digestivo se deben controlar de forma cuidadosa.

Fertilidad, embarazo y lactancia
Mujeres en edad fértil/anticoncepción en mujeres y hombres
A partir de los hallazgos en animales, Neratinib puede causar daños fetales si se administra a mujeres embarazadas. Las mujeres deben evitar quedarse embarazadas mientras tomen Neratinib y hasta 1 mes después de finalizar el tratamiento.
Por lo tanto, las mujeres en edad fértil deben utilizar métodos anticonceptivos efectivos mientras tomen Neratinib y durante 1 mes tras suspender el tratamiento. Actualmente se desconoce si el Neratinib puede reducir la eficacia de los anticonceptivos hormonales sistémicos, por lo que las mujeres que utilicen este tipo de anticonceptivos añadirán un método barrera.
Los varones deberán utilizar un método anticonceptivo barrera durante el tratamiento y durante 3 meses tras suspenderlo.

Embarazo
No hay datos relativos al uso de Neratinib en mujeres embarazadas. Los estudios en animales han demostrado mortalidad embriofetal y anomalías morfológicas fetales (ver sección 5.3). Se desconoce el riesgo potencial para el ser humano. No debe utilizarse Neratinib durante el embarazo a no ser que la situación clínica de la mujer requiera tratamiento con Neratinib.
Si se utiliza Neratinib durante el embarazo o si la paciente se queda embarazada mientras toma Neratinib, se debe informar a la paciente del posible riesgo para el feto.

Lactancia
Se desconoce si el Neratinib se excreta en la leche materna. No se puede excluir el riesgo para el lactante. Se debe decidir si es necesario interrumpir la lactancia o interrumpir el tratamiento con Neratinib tras considerar el beneficio de la lactancia para el niño y el beneficio del tratamiento para la madre.

Fertilidad
No se han realizado estudios de fertilidad en mujeres ni en varones. No se detectaron alteraciones significativas de los parámetros de fertilidad en ratas macho y hembra con dosis de hasta 12 mg/kg/día.

EFECTOS SOBRE LA CAPACIDAD DE CONDUCIR Y UTILIZAR MAQUINARIAS
La influencia de Neratinib sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas es pequeña o moderada. Se han notificado cansancio, mareos, deshidratación y síncope como reacciones adversas del Neratinib. Se tendrá en cuenta el estado clínico del paciente al evaluar su capacidad para realizar tareas que requieran criterio y destrezas motoras o cognitivas.

REACCIONES ADVERSAS
Para la clasificación de la frecuencia se han utilizado la convención sobre frecuencia y la base de datos de clasificación de órganos del sistema MedDRA:
Muy frecuentes (≥ 1/10)
Frecuentes (≥ 1/100 a < 1/10)
Poco frecuentes (≥ 1/1 000 a < 1/100)
Raras (≥ 1/10 000 a < 1/1 000)
Muy raras (< 1/10 000)
Frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles)
Dentro de cada grupo de frecuencia, las reacciones adversas se presentan en orden de gravedad decreciente.

Reacciones adversas de Neratinib en monoterapia observadas en estudios sobre el cáncer de mama

Clasificación de órganos del sistema MedDRA	Frecuencia	Reacción adversa
Infecciones e infestaciones	Frecuentes	Infección del tracto urinario
Trastornos del metabolismo y de la nutrición	Muy frecuentes	Apetito disminuido Deshidratación
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	Frecuentes	Epistaxis
Trastornos gastrointestinales	Muy frecuentes Frecuentes	Diarrea, vómitos, náuseas, dolor abdominal, dolor abdominal alto y estomatitis[1] Distensión abdominal, boca seca y dispepsia
Trastornos hepatobiliares	Frecuentes Poco frecuentes	Alanina aminotransferasa y de la aspartato aminotransferasa elevadas Bilirrubina en sangre elevada
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Muy frecuentes Frecuentes	Erupción[2] Trastornos de las uñas[3], grietas cutáneas y piel seca
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo	Muy frecuentes	Espasmos musculares
Trastornos renales y urinarios	Frecuentes Poco frecuentes	Creatinina en sangre elevada Fallo renal
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	Muy frecuentes	Fatiga
Exploraciones complementarias	Frecuentes	Peso disminuido

[1] Incluye estomatitis, estomatitis aftosa, úlceras bucales, ampollas en la mucosa oral e inflamación de la mucosa.
[2] Incluye erupción, erupción eritematosa, erupción folicular, erupción generalizada, erupción pruriginosa y erupción pustular.
[3] Incluye trastornos de las uñas, paroniquia, onicoclasia y cambio del color de las uñas.

"ESTE PRODUCTO SE ENCUENTRA BAJO UN PLAN DE GESTION DE RIESGOS, CUYA FINALIDAD ES GARANTIZAR LA SEGURIDAD Y PROTECCIÓN DE PACIENTES".

SOBREDOSIS
No existe ningún antídoto específico y se desconoce el beneficio de la hemodiálisis en el tratamiento de la sobredosis de Neratinib. En caso de sobredosis, se debe posponer la administración y adoptar medidas de apoyo generales.
En el contexto de los ensayos clínicos, las reacciones adversas asociadas con mayor frecuencia a la sobredosis fueron diarrea, con o sin náuseas, vómitos y deshidratación. En un estudio de escalado de dosis en voluntarios sanos, se administraron dosis orales únicas de Neratinib de hasta 800 mg. La frecuencia y gravedad de los trastornos gastrointestinales (diarrea, dolor abdominal, náuseas y vómitos) parecieron estar relacionadas con la dosis. No se han administrado dosis únicas de Neratinib superiores a 800 mg en los estudios clínicos.

Ante la eventualidad de una sobredosificación, concurrir al hospital más cercano o comunicarse con los Centros de Toxicología de:
Hospital Posadas. Centro Nacional de Intoxicaciones 0800-333-0160
Hospital de Niños "Dr. Ricardo Gutiérrez". Unidad de Toxicología 0800-444-8694 (TOXI)
Hospital de Agudos "J. A. Fernández". División de Toxicología (011) 4808-2655/4801-7767
Hospital de Niños "Dr. Pedro de Elizalde". Unidad de Toxicología (011) 4300-2115/4362-6063 int 6217

Presentación
Frasco pead blanco con tapa silicagel y cierre seguro para niños.
Cada frasco contiene 180 comprimidos recubiertos.

Conservación
Mantener este medicamento a temperatura ambiente menor a 30°C.
Conservar en el frasco original para protegerlo de la humedad.

MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

Especialidad medicinal autorizada por el Ministerio de Salud.
Certificado N° 59.921
Este medicamento debe expenderse bajo receta médica y no puede repetirse sin una nueva receta.

Elaborado en:
Laboratorio Varifarma S.A.
Ernesto de las Carreras 2469 (B1643AVK) Béccar, Buenos Aires, Argentina.
Directora Técnica: Silvina Gosis - Farmacéutica.

Fecha última revisión: Julio 2023

512-000-197 - V1-OC723

VARIFARMA

205 mm x 320 mm