



República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional
2019 - Año de la Exportación

Disposición

Número: DI-2019-6424-APN-ANMAT#MSYDS

CIUDAD DE BUENOS AIRES
Miércoles 7 de Agosto de 2019

Referencia: 1-0047-2001-000055-19-0

VISTO el Expediente N° 1-0047-2001-000055-19-0 del Registro de esta Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica (ANMAT), y

CONSIDERANDO:

Que por las presentes actuaciones CATALYSIS ARGENTINA S.A en representación de PIN PHARMA INTERNATIONAL S.A solicita se autorice la inscripción en el Registro de Especialidades Medicinales (en adelante REM) de esta Administración Nacional, de una nueva especialidad medicinal, la que será importada a la República Argentina.

Que el producto a registrar se encuentra autorizado para su consumo público en el mercado interno de por lo menos uno de los países que integran el ANEXO I del Decreto 150/92 (Corresponde al Art. 4° de dicho Decreto).

Que las actividades de importación y comercialización de especialidades medicinales se encuentran contempladas por la Ley 16463 y los Decretos 9763/64, 1890/92, y 150/92 (T.O. Decreto 177/93), y normas complementarias.

Que la solicitud presentada encuadra en el Art. 4° del Decreto 150/92 (T.O. Decreto 177/93).

Que consta la evaluación técnica producida por el Instituto Nacional de Medicamentos (INAME), a través de sus áreas técnicas competentes, el que considera que el solicitante ha reunido las condiciones exigidas por la normativa vigente, contando con laboratorio propio de control de calidad y depósito, y que la indicación, posología, vía de administración, condición de venta, y los proyectos de rótulos, de prospectos y de información para el paciente se consideran aceptables.

Que los datos identificatorios característicos a ser transcritos en los proyectos de la Disposición Autorizante y del Certificado correspondiente, han sido convalidados por las áreas técnicas competentes del INAME.

Que el Plan de Gestión de Riesgo, de acuerdo al documento PLAN DE GESTIÓN DE RIESGO_VERSION01.PDF / 0 - 04/07/2019 11:40:58 agregado por el recurrente, se encuentra aprobado por el Departamento de Farmacovigilancia del Instituto Nacional de Medicamentos mediante el expediente

nro. 2019-52434353-APN-DGA#ANMAT .

Que la Dirección General de Asuntos Jurídicos de esta Administración Nacional, dictamina que se ha dado cumplimiento a los requisitos legales y formales que contempla la normativa vigente en la materia.

Que corresponde autorizar la inscripción en el REM de la especialidad medicinal objeto de la solicitud.

Que se actúa en virtud de las facultades conferidas por el Decreto 1490/92 y sus modificatorios.

Por ello,

EL ADMINISTRADOR NACIONAL DE LA ADMINISTRACIÓN NACIONAL DE
MEDICAMENTOS ALIMENTOS Y TECNOLOGÍA MÉDICA

DISPONE:

ARTICULO 1º: Autorízase la inscripción en el Registro Nacional de Especialidades Medicinales (REM) de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica de la especialidad medicinal de nombre comercial NERLYNX y nombre/s genérico/s NERATINIB , la que será importada a la República Argentina, de acuerdo con los datos identificatorios característicos incluidos en el certificado de inscripción, según lo solicitado por la firma CATALYSIS ARGENTINA S.A , representante del laboratorio PINT PHARMA INTERNATIONAL S.A .

ARTICULO 2º: Autorízase los textos de los proyectos de rótulo/s, de prospecto/s y de información para el paciente que obran en los documentos denominados INFORMACIÓN PARA EL PACIENTE_VERSION04.PDF / 0 - 04/07/2019 11:40:58, PROYECTO DE PROSPECTO_VERSION04.PDF / 0 - 04/07/2019 11:40:58, PROYECTO DE RÓTULO DE ENVASE PRIMARIO_VERSION03.PDF / 0 - 04/07/2019 11:40:58, PROYECTO DE RÓTULO DE ENVASE SECUNDARIO_VERSION03.PDF / 0 - 04/07/2019 11:40:58 .

ARTICULO 3º: En los rótulos y prospectos autorizados deberá figurar la leyenda: “ESPECIALIDAD MEDICINAL AUTORIZADA POR EL MINISTERIO DE SALUD, CERTIFICADO N°...”, con exclusión de toda otra leyenda no contemplada en la norma legal vigente.

ARTICULO 4º: Con carácter previo a la comercialización del producto cuya inscripción se autoriza por la presente disposición, el titular del mismo deberá notificar a esta Administración Nacional la fecha de inicio de la elaboración o importación del primer lote a comercializar a los fines de realizar la verificación técnica consistente en la constatación de la capacidad de producción.

ARTICULO 5º: Establécese que la firma PINT PHARMA INTERNATIONAL S.A representada por CATALYSIS ARGENTINA S.A deberá cumplir con el informe periódico del Plan de Gestión de Riesgo aprobado por el Departamento de Farmacovigilancia del Instituto Nacional de Medicamentos.

ARTICULO 6º: En caso de incumplimiento de las obligaciones previstas en el artículo precedente, esta Administración Nacional podrá suspender la comercialización del producto aprobado por la presente disposición, cuando consideraciones de salud pública así lo ameriten.

ARTICULO 7º: La vigencia del Certificado mencionado en el Artículo 1º será por cinco (5) años , a partir de la fecha impresa en el mismo.

ARTICULO 8º: Regístrese. Inscribáse el nuevo producto en el Registro Nacional de Especialidades Medicinales. Notifíquese electrónicamente al interesado la presente disposición y los rótulos y prospectos.

aprobados. Gírese al Departamento de Registro a los fines de confeccionar el legajo correspondiente
Cumplido, archívese.

1-0047-2001-000055-19-0

Digitally signed by CHIALE Carlos Alberto
Date: 2019.08.07 16:24:10 ART
Location: Ciudad Autónoma de Buenos Aires

Carlos Alberto Chiale
Administrador
Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología
Médica

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA -
GDE
DN: cn=GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE, c=AR,
o=SECRETARIA DE GOBIERNO DE MODERNIZACION,
ou=SECRETARIA DE MODERNIZACION ADMINISTRATIVA,
serialNumber=CJIT 30715117564
Date: 2019.08.07 16:24:17 -0300'

INFORMACION PARA EL PACIENTE

NERLYNX®

NERATINIB 40 MG
Comprimidos recubiertos

VENTA BAJO RECETA ARCHIVA

INDUSTRIA ALEMANA

Este medicamento está sujeto a seguimiento adicional, lo que agilizará la detección de nueva información sobre su seguridad. Puede contribuir comunicando los efectos adversos que pudiera usted tener. La parte final de la sección 4 incluye información sobre cómo comunicar estos efectos adversos.

Lea todo el prospecto detenidamente antes de empezar a tomar este medicamento, porque contiene información importante para usted.

- Conserve este prospecto, ya que puede tener que volver a leerlo.
- Si tiene alguna duda, consulte a su médico
- Este medicamento se ha recetado solamente a usted, y no debe dárselo a otras personas aunque tengan los mismos signos que usted, ya que puede perjudicarles.
- Si experimenta efectos adversos, consulte a su médico, incluso si se trata de efectos adversos que no aparecen en este prospecto.

Contenido del prospecto

1. Qué es Nerlynx y para qué se utiliza
2. Qué necesita saber antes de empezar a tomar Nerlynx
3. Cómo tomar Nerlynx
4. Posibles efectos adversos
5. Conservación de Nerlynx
6. Contenido del envase e información adicional

1. Qué es Nerlynx y para qué se utiliza

Qué es Nerlynx

Nerlynx contiene el principio activo «neratinib». Pertenece a un grupo de medicamentos llamados «inhibidores de la tirosin quinasa», que se utilizan para bloquear las células cancerosas y tratar el cáncer de mama.

Para qué se utiliza Nerlynx

Nerlynx se utiliza en pacientes con cáncer de mama en estadio inicial que:

- tengan el receptor del factor de crecimiento epidérmico humano 2 positivo (HER2-positivo) y
- hayan sido tratados previamente con otro medicamento llamado «trastuzumab» hace menos de un año.

El «receptor HER2» es una proteína que se encuentra en la superficie de las células del organismo y que ayuda a controlar el crecimiento de las células normales de la mama. En el cáncer de mama HER2-positivo, las células cancerosas presentan una gran cantidad de receptores HER2 en su superficie. Esto hace que las células cancerosas se dividan y crezcan con mayor rapidez.

Antes de utilizar Nerlynx, es necesario analizar su cáncer para comprobar que sea HER2-positivo. Además, deberá haber recibido tratamiento previo con trastuzumab.

Cómo actúa Nerlynx

Nerlynx actúa bloqueando los receptores HER2 de las células cancerosas. Esto impide que las células se dividan y crezcan.

2. Qué necesita saber antes de empezar a tomar Nerlynx

No tome Nerlynx

- si es alérgico al neratinib o a alguno de los demás componentes de este medicamento.

Advertencias y precauciones

Consulte a su médico antes de empezar a tomar Nerlynx.

Cuando empiece el tratamiento con Nerlynx, necesitará tomar un medicamento para la diarrea

Nerlynx puede provocar diarrea al principio del tratamiento. Debe tomar un medicamento contra la diarrea para que la diarrea no se agrave y para evitar deshidratarse durante el tratamiento con Nerlynx.

Pruebas y controles para detectar problemas hepáticos

Nerlynx puede causar alteraciones en la función hepática, que se detectan en los análisis de sangre. Su médico le hará análisis de sangre antes y durante el tratamiento con Nerlynx e interrumpirá el tratamiento con Nerlynx si las pruebas hepáticas muestran problemas graves.

Niños y adolescentes

No se debe utilizar en niños menores de 18 años. No se ha estudiado la seguridad ni la eficacia de Nerlynx en este grupo de edad.

Otros medicamentos y Nerlynx

Informe a su médico si está tomando, ha tomado recientemente o pudiera tener que tomar cualquier otro medicamento. Esto se debe a que Nerlynx puede afectar a la manera de funcionar de otros medicamentos. Además, algunos medicamentos pueden afectar a la manera de funcionar de Nerlynx.

En particular, informe a su médico si está tomando alguno de los siguientes medicamentos:

- ketoconazol, un medicamento para las infecciones por hongos
- rifampicina, un medicamento para la tuberculosis (TB)
- digoxina, un medicamento para los problemas cardíacos
- medicamentos para problemas de estómago como:
 - o lansoprazol, omeprazol u otros medicamentos similares llamados «inhibidores de la bomba de protones» o IBP y ranitidina, cimetidina u otros medicamentos similares llamados «antagonistas de los receptores H2», cuyo uso no se recomienda.
 - o antiácidos: la toma de estos medicamentos y de Nerlynx se debe espaciar al menos 3 horas.

Si alguna de las situaciones anteriores le aplica (o si tiene alguna duda), consulte a su médico antes de tomar Nerlynx.

Toma de Nerlynx con alimentos y bebidas

No tome pomelo mientras esté tomando Nerlynx; esto incluye comerlo, beber su zumo o tomar suplementos que puedan contenerlo. El motivo es que el pomelo puede interactuar con Nerlynx y afectar a su funcionamiento.

Embarazo

Si está embarazada, el médico evaluará los posibles beneficios para usted y los riesgos para el feto antes de prescribirle este medicamento. Si se queda embarazada mientras está tomando este medicamento, el médico evaluar los posibles beneficios para usted y los riesgos para el feto derivados de continuar con el tratamiento.

Anticoncepción

Las mujeres que puedan quedarse embarazadas deben utilizar un método anticonceptivo efectivo, incluido un método barrera:

- mientras tomen Nerlynx y
- durante un mes tras finalizar el tratamiento.

Los hombres deben utilizar un método anticonceptivo barrera efectivo, como un preservativo:

- mientras tomen Nerlynx y
- durante tres meses tras finalizar el tratamiento.

Lactancia

Consulte a su médico antes de tomar Nerlynx si está en período de lactancia o tiene previsto hacerlo, ya que pueden pasar pequeñas cantidades de este medicamento a la

leche materna. Su médico le explicará los beneficios y riesgos de tomar Nerlynx durante este período.

Conducción y uso de máquinas

La influencia de Nerlynx sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas es pequeña o moderada. Los efectos adversos de Nerlynx (p. ej., deshidratación y mareo debidos a la diarrea, cansancio y desmayo) pueden afectar al modo en que se realizan las tareas que requieren criterio y destrezas motoras o cognitivas.

3. Cómo tomar Nerlynx

Siga exactamente las instrucciones de administración de este medicamento indicadas por su médico. En caso de duda, consulte de nuevo a su médico.

Qué cantidad de Nerlynx debe tomar

La dosis recomendada de Nerlynx es de 6 comprimidos una vez al día (un total de 240 mg).

- Tome los comprimidos con alimentos. No triture ni disuelva los comprimidos. No ingiera el desecante.
- Tome todos los comprimidos con agua, aproximadamente a la misma hora cada día, preferiblemente por la mañana.

La duración del tratamiento es de un año.

Cuando empiece el tratamiento con Nerlynx, necesitará tomar un medicamento para la diarrea

Nerlynx puede causar diarrea al principio del tratamiento a menos que se utilice un medicamento antidiarreico para prevenir o reducir la diarrea. La diarrea suele aparecer al principio del tratamiento con Nerlynx y puede ser intensa y provocar deshidratación.

- Empiece a tomar el medicamento contra la diarrea con la primera dosis de Nerlynx.
- Su médico le indicará cómo debe tomar el medicamento contra la diarrea.
- Siga tomando el antidiarreico durante el primer mes o los primeros dos meses de tratamiento con Nerlynx. Su médico le dirá si tiene que seguir tomándolo después de los dos primeros meses.
- Su médico también le dirá si necesita cambiar la dosis de Nerlynx debido a la diarrea.

Si toma más Nerlynx del que debe, póngase en contacto con un médico o un hospital inmediatamente. Lleve consigo el envase del medicamento.

Algunos efectos adversos que se pueden producir si toma más Nerlynx del que debe son: diarrea, náuseas, vómitos y deshidratación.

Si olvidó tomar Nerlynx

- Si olvida una dosis, espere hasta el día siguiente antes de tomar la siguiente dosis.
- No tome una dosis doble para compensar las dosis olvidadas.

Si interrumpe el tratamiento con Nerlynx

- No debe interrumpir el tratamiento con Nerlynx sin hablar antes con su médico.
- Si tiene cualquier otra duda sobre el uso de este medicamento, pregunte a su médico .

4. Posibles efectos adversos

Al igual que todos los medicamentos, este medicamento puede producir efectos adversos, aunque no todas las personas los sufran. Pueden producirse los siguientes efectos adversos con este medicamento:

Diarrea

Nerlynx puede causar diarrea al principio del tratamiento a menos que se utilicen medicamentos antidiarreicos para prevenir o reducir la diarrea. La diarrea puede ser grave y provocar deshidratación. Consulte la sección 3 para obtener más información sobre el medicamento contra la diarrea que debe tomar al mismo tiempo que Nerlynx.

Consulte a su médico si:

- la diarrea no desaparece; puede darle consejos para controlar la diarrea.
- se siente débil o mareado debido a la diarrea; también puede acudir al hospital inmediatamente.

Problemas hepáticos

Nerlynx puede causar alteraciones en la función hepática, que se detectan en los análisis de sangre. Puede que presente o no signos o síntomas de problemas hepáticos (p. ej., color amarillento de la piel o los ojos, orina oscura o heces de color claro). Su médico le hará análisis de sangre antes y durante el tratamiento con Nerlynx e interrumpirá el tratamiento con Nerlynx si las pruebas hepáticas muestran problemas graves.

Otros efectos adversos

Informe a su médico si advierte alguno de los siguientes efectos adversos:

Muy frecuentes: pueden afectar a más de 1 de cada 10 personas

- diarrea
- dolor de estómago, náuseas o vómitos, apetito disminuido
- boca seca o inflamada, con ampollas o llagas en la boca
- erupción
- espasmos o calambres musculares
- cansancio intenso

Frecuentes: pueden afectar hasta a 1 de cada 10 personas

- sensación de escozor al orinar y necesidad frecuente y urgente de orinar (pueden ser síntomas de infección urinaria)
- deshidratación
- hemorragia nasal

- malestar de estómago leve
- boca seca
- alteraciones en los resultados de los análisis de sangre que miden la función hepática
- problemas en las uñas, como uñas astilladas o con cambios de color
- sequedad de piel, incluso piel agrietada
- alteraciones en las pruebas de función renal
- peso disminuido

Poco frecuentes: pueden afectar a 1 de cada 1 000 personas

- insuficiencia renal
- alteraciones en los resultados de los análisis de sangre que miden la función hepática (es decir, bilirrubina en sangre elevada)

Informe a su médico si tiene alguno de los efectos adversos mencionados anteriormente.

Comunicación de efectos adversos

Si experimenta cualquier tipo de efecto adverso, consulte a su médico, incluso si se trata de posibles efectos adversos que no aparecen en este prospecto. También puede comunicarlos directamente a <http://www.anmat.gov.ar/farmacovigilancia/Notificar.asp>, o llamar a ANMAT. Responde: 0800-333-1234.

5. Conservación de Nerlynx

Mantener a temperatura ambiente controlada, 20°C a 25°C con excursiones permitidas de 15-30° C

Mantener NERLYNX® y todos los medicamentos fuera del alcance de los niños No utilice este medicamento después de la fecha de caducidad que aparece en el frasco y en la caja después de CAD. La fecha de caducidad es el último día del mes que se indica.

Mantener el frasco perfectamente cerrado para protegerlo de la humedad.

No utilice Nerlynx si observa signos de daños en el envase o si hay signos de manipulación (p. ej., rotura del sello interno).

Los medicamentos no se deben tirar por los desagües ni a la basura. Pregunte a su médico cómo deshacerse de los envases y de los medicamentos que ya no necesita. De esta forma, ayudará a proteger el medio ambiente.

6. Contenido del envase e información adicional

Composición de Nerlynx

- El principio activo es neratinib. Cada comprimido recubierto con película contiene neratinib maleato, equivalente a 40 mg de neratinib.
- Los demás componentes son:

- Núcleo del comprimido: manitol (E421), celulosa microcristalina, crospovidona, povidona, sílice coloidal anhidra, estearato de magnesio
- Recubrimiento del comprimido: alcohol polivinílico, dióxido de titanio (E171), macrogol, talco, rojo óxido de hierro (E172)

Aspecto del producto y contenido del envase

Los comprimidos recubiertos con película son rojos, ovalados con «W104» grabado en una cara y lisa en la otra cara.

Los comprimidos recubiertos con película de Nerlynx se presentan en un frasco blanco de polietileno de alta densidad (HDPE, por sus siglas en inglés) redondo, con cierre de seguridad a prueba de niños de polipropileno, y con precinto interior de aluminio sellado por inducción a prueba de manipulaciones. Cada frasco contiene 180 comprimidos recubiertos con película.

En cada frasco se incluye junto con los comprimidos una bolsa desecante de HDPE con 1 g de gel de sílice. No ingiera el desecante.

PRODUCTO BAJO PLAN DE GESTION DE RIESGO

Especialidad Medicinal autorizada por el Ministerio de Salud y Desarrollo Social (ANMAT).

Certificado ANMAT N°:

Titular del certificado: **PINT PHARMA International S.A** (bajo licencia de Puma Biotechnology, INC)

Importado, comercializado y distribuido en Argentina por: Catalysis Argentina S.A. – Santa Rosa 3803/07, Florida, Vicente López, Pcia. Bs. As., Argentina. Teléfono: **0-800-777-0021**.

Mail: consultas@catalysisargentina.com.ar

Director Técnico: Verónica Padin – Farmacéutica M.N 14.702

Elaborado por: Excella GmbH & Co. KG. Nürnberger Strasse 12 – 90537 Feucht, Alemania.

Acondicionado por: AndersonBrecon (UK) Limited, Pharos House, Wye Valley Business Park, Brecon Road, Hay-on-Wye, Hereford HR3 5PG; Reino Unido.

Acondicionador alternativo para Colombia y Argentina: Anmat
de Illinois 4545 Assembly Drive Rockford, IL 61109, USA

CHIALE Carlos Alberto
CUIA 20120911113

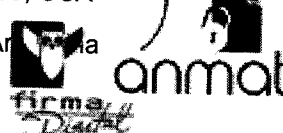
Acondicionador alternativo Argentina: Catalysis Argentina
Florida, Vicente López, Pcia. Bs. As., Argentina

3803/07,



firma
Digital

QUIROGA Veronica Lujan



anmat

JARÉS FURNO Emilio Luis

PROYECTO DE PROSPECTO

NERLYNX®
NERATINIB 40 MG
Comprimidos recubiertos

Venta bajo receta archivada

Industria Alemana

FORMULA CUALI-CUANTITATIVA

Cada comprimido recubierto contiene:

Ingrediente Activo: Neratinib 40 mg (equivalente a 48,31 mg de maleato de Neratinib)

Ingredientes inactivos: núcleo del comprimido: dióxido de silicio coloidal 2.29 mg, manitol 36.19 mg, celulosa microcristalina 13.78 mg, crospovidona 5.72 mg, povidona 5.71 mg, estearato de magnesio 2.29 mg. Recubrimiento: alcohol polivinílico 1.39 mg, dióxido de titanio 0.73 mg, Polietilenglicol 0.70 mg, talco 0.51 mg, óxido férrico rojo 0.14 mg.

INDICACIONES TERAPÉUTICAS

Nerlynx 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.

POSOLOGÍA Y FORMA DE ADMINISTRACIÓN

El tratamiento con Nerlynx se debe iniciar y supervisar por un médico con experiencia en la administración de medicamentos antineoplásicos.

Posología

La dosis recomendada de Nerlynx es de 240 mg (seis comprimidos de 40 mg) por vía oral una vez al día, de forma ininterrumpida durante un año. Nerlynx 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 Nerlynx 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 2, 3, 4 y 5.

Suspender la administración de Nerlynx para pacientes que:

- No recuperan el grado 0 o 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 Nerlynx por reacciones adversas

Nivel de dosis	Dosis de Nerlynx
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 Nerlynx y tratamiento-toxicidades generales

Grado de toxicidad†	Acción
Grado 3	Suspender Nerlynx 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 Nerlynx en el nivel de dosis inmediatamente inferior. Si la toxicidad de grado 3 no mejora en 3 semanas, suspender Nerlynx de manera permanente
Grado 4	Suspender Nerlynx 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 Nerlynx. En la tabla 3 se presentan las directrices para ajustar la dosis de Nerlynx en caso de diarrea

Tabla 3: Modificación de la dosis para diarrea

Grado de diarrea*	Acción
<ul style="list-style-type: none"> • 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 	<ul style="list-style-type: none"> • 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 Nerlynx

<ul style="list-style-type: none"> • 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‡ 	<ul style="list-style-type: none"> • Interrupción del tratamiento con Nerlynx • 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 Nerlynx en la misma dosis. • Si la diarrea mejora a un grado 0-1 en más de una semana, se reanudará el tratamiento con Nerlynx 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 Nerlynx. • Si la diarrea de grado 3 persiste más de 3 semanas, se suspenderá el tratamiento con Nerlynx de manera permanente.
<ul style="list-style-type: none"> • Diarrea de grado 4 [consecuencias potencialmente mortales; intervención urgente indicada] 	<ul style="list-style-type: none"> • Suspensión de manera permanente del tratamiento con Nerlynx
<ul style="list-style-type: none"> • Reparación de diarrea de grado 2 o superior con 120 mg al día 	<ul style="list-style-type: none"> • Suspensión de manera permanente del tratamiento con Nerlynx

* Según los CTCAE v4.0

† Los signos de complicación son deshidratación, fiebre, hipotensión, fallo renal o neutropenia de grado 3 o 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 Nerlynx 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 Nerlynx 240 mg

Insuficiencia renal

No es necesario ajustar la dosis en pacientes con insuficiencia renal de leve a moderada. Nerlynx 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 5 se muestran las directrices para el ajuste de la dosis de Nerlynx en caso de toxicidad hepática.

Tabla 4: Modificación de la dosis para hepatotoxicidad

Grado de hepatotoxicidad*	Acción
<ul style="list-style-type: none">• ALT de grado 3 (> 5-20 x LSN) ○• Bilirrubina de grado 3 (> 3-10 x LSN)	<ul style="list-style-type: none">• Interrumpir Nerlynx hasta recuperar grado ≤ 1• Evaluar causas alternativas• Reanudar Nerlynx 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 Nerlynx.
<ul style="list-style-type: none">• ALT de grado 4 (> 20 x LSN) ○• Bilirrubina de grado 4 (> 10 x LSN)	<ul style="list-style-type: none">• Suspender de manera permanente la administración de Nerlynx• 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 Nerlynx en la población pediátrica para la indicación de cáncer de mama no es relevante.

Forma de administración

Nerlynx 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 ESPECIALES DE EMPLEO

Diarrea

Se ha notificado diarrea durante el tratamiento con Nerlynx. 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 Nerlynx, y puede ser recurrente.

Se debe indicar a los pacientes que empiecen un tratamiento profiláctico con un antidiarreico junto con la primera dosis de Nerlynx y que sigan tomando el antidiarreico con regularidad durante los primeros 1-2 meses de tratamiento con Nerlynx, 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 Nerlynx. 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. Nerlynx 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 Nerlynx y la del antiácido se espaciará 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

Nerlynx 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 Nerlynx

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 Nerlynx 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 Nerlynx 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 $C_{m\acute{a}x}$ 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 inhibitor 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 Nerlynx y hasta 1 mes después de finalizar el tratamiento. Por lo tanto, las mujeres en edad fértil deben utilizar métodos anticonceptivos efectivos mientras tomen Nerlynx 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 Nerlynx en mujeres embarazadas. Los estudios en animales han demostrado mortalidad embrionofetal y anomalías morfológicas fetales (ver sección 5.3). Se desconoce el riesgo potencial para el ser humano. No debe utilizarse Nerlynx 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 Nerlynx, 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 Nerlynx 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 para conducir y utilizar máquinas

La influencia de Nerlynx 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 ($\geq 1/10$)

Frecuentes ($\geq 1/100$ a $< 1/10$)

Poco frecuentes ($\geq 1/1\ 000$ a $< 1/100$)

Raras ($\geq 1/10\ 000$ 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 Nerlynx 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 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
Clasificación de órganos del sistema MedDRA	Frecuencia	Reacción adversa

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.

SOBREDOSIS

No existe ningún antídoto específico y se desconoce el beneficio de la hemodiálisis en el tratamiento de la sobredosis de Nerlynx. 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 Nerlynx 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 Nerlynx superiores a 800 mg en los estudios clínicos.

PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

Propiedades farmacodinámicas

Grupo farmacoterapéutico: agentes antineoplásicos, otros agentes antineoplásicos, inhibidores de la proteínquinasa, código ATC: L01XE45

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 paneritoblástica (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 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 Cmáx 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 Cmáx 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 $CI_{50} > 10 \mu M$. El neratinib en una concentración de $10 \mu M$ inhibió el transportador de salida BCRP. El neratinib no presentó actividad inhibitora frente a los transportadores de captación OATP1B1*1a, OATP1B3, OAT1, OAT3 y OCT2, con valores de $CI_{50} > 10 \mu M$. El neratinib mostró actividad inhibitora del transportador de captación OCT1, con una CI_{50} de $2,9 \mu M$.

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.

Incompatibilidades

No procede.

PRECAUCIONES ESPECIALES DE CONSERVACIÓN

Mantener el frasco perfectamente cerrado para protegerlo de la humedad.

Este medicamento no requiere ninguna temperatura especial de conservación.

Naturaleza y contenido del envase

Frasco blanco de 60 ml, de polietileno de alta densidad (HDPE, por sus siglas en inglés) redondo, con cierre de seguridad a prueba de niños de polipropileno y sello interno de inducción de aluminio.

En cada frasco se incluye junto con los comprimidos una bolsa desecante de HDPE con 1 g de gel de sílice.

Cada frasco contiene 180 comprimidos recubiertos.

Precauciones especiales de eliminación

La eliminación del medicamento no utilizado y de todos los materiales que hayan estado en contacto con él se realizará de acuerdo con la normativa local.

Todo medicamento debe mantenerse fuera del alcance de los niños.

“Este medicamento debe ser usado exclusivamente bajo prescripción médica y no puede repetirse sin nueva receta médica”

PRODUCTO BAJO PLAN DE GESTION DE RIESGO

Especialidad Medicinal autorizada por el Ministerio de Salud y Desarrollo Social (ANMAT).

Certificado ANMAT N°:

Titular del certificado: **PINT PHARMA International S.A** (bajo licencia de Puma Biotechnology, INC)

Importado, comercializado y distribuido en Argentina por: Catalysis Argentina S.A. – Santa Rosa 3803/07, Florida, Vicente López, Pcia. Bs. As., Argentina. Teléfono: **0-800-777-0021**.

Mail: consultas@catalysisargentina.com.ar

NERLYNX®
Neratinib 40 mg
Comprimidos Recubiertos



Director Técnico: Verónica Padin – Farmacéutica M.N 14.702

Elaborado por: Excella GmbH & Co. KG. Nürnberger Strasse 12 – 90537 Feucht, Alemania.

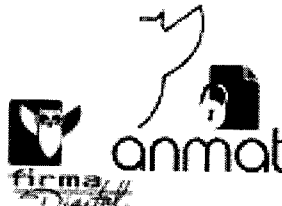
Acondicionado por: AndersonBrecon (UK) Limited, Pharos House, Wye Valley Business Park, Brecon Road, Hay-on-Wye, Hereford HR3 5PG; Reino Unido.

Acondicionador alternativo para Colombia y Argentina: AndersonBrecon Inc. dba PCI de Illinois 4545 Assembly Drive Rockford, IL 61109, USA

Acondicionador alternativo Argentina: Catalysis Argentina S.A. – Santa Rosa 3803/07, Florida, Vicente López, Pcia. Bs. As., Argentina



QUIROGA Veronica Lujan



JARES FURNO Emilio Luis

CHIALE Carlos Alberto
CUIL 20120911113

NERLYNX®
Neratinib 40 mg
Comprimidos Recubiertos



PROYECTO DE ROTULO PRIMARIO

NERLYNX®
NERATINIB 40 MG
Comprimidos recubiertos

Venta bajo receta archivada

Industria Alemana

Cada comprimido recubierto contiene: Neratinib 40 mg (equivalente a 48.31 mg de Neratinib maleato). Excipientes c.s

Contenido: 180 comprimidos recubiertos

Posología y modo de administración: Ver Prospecto adjunto

Vía de Administración: oral

Mantener a temperatura ambiente controlada, 20°C a 25°C con excursiones permitidas de 15-30° C

Mantener fuera del alcance de los niños.

Lote:

Vencimiento:

Titular del certificado: **PINT PHARMA International S.A** (bajo licencia de Puma Biotechnology, INC)
Importado en Argentina por: Catalysis Argentina S.A. – Santa Rosa 3803/07, Florida, Vicente López, Pcia. Bs. As., Argentina. Certificado ANMAT N°:
DT: Verónica Padin – Farmacéutica
Elaborado por: Excella GmbH & Co. KG. Nürnberger Strasse 12 – 90537 Feucht, Alemania.



firma Digital

QUIROGA Veronica Lujan



firma Digital

JARÉS FURNO Emilio Luis



CHIALE Carlos Alberto
CUIL 20120911113



NERLYNX®
Neratinib 40 mg
Comprimidos Recubiertos



PROYECTO DE ROTULO SECUNDARIO

NERLYNX®
NERATINIB 40 MG
Comprimidos recubiertos

Venta bajo receta archivada

Industria Alemana

FORMULA CUALI-CUANTITATIVA

Cada comprimido recubierto contiene:

Ingrediente Activo: Neratinib 40 mg (equivalente a 48,31 mg de maleato de Neratinib)

Ingredientes inactivos: núcleo del comprimido: dióxido de silicio coloidal 2.29 mg, manitol 36.19 mg, celulosa microcristalina 13.78 mg, crospovidona 5.72 mg, povidona 5.71 mg, estearato de magnesio 2.29 mg. Recubrimiento: alcohol polivinílico 1.39 mg, dióxido de titanio 0.73 mg, Polietilenglicol 0.70 mg, talco 0.51 mg, óxido férrico rojo 0.14 mg.

Contenido: 180 comprimidos recubiertos

Posología y modo de administración: Ver Prospecto adjunto

Contraindicaciones y Advertencias: Ver prospecto adjunto.

Vía de Administración: Oral

Mantener a temperatura ambiente controlada, 20°C a 25°C con excursiones permitidas de 15-30° C

Lote:

Vencimiento:

Mantener fuera del alcance de los niños.

“Este medicamento debe ser usado exclusivamente bajo prescripción médica y no puede repetirse sin nueva receta médica”

Especialidad Medicinal autorizada por el Ministerio de Salud y Desarrollo Social (ANMAT).
Certificado ANMAT N°:

Titular del certificado: **PINT PHARMA International S.A** (bajo licencia de Puma Biotechnology, INC)

Importado, comercializado y distribuido en Argentina por: Catalysis Argentina S.A. – Santa Rosa 3803/07, Florida, Vicente López, Pcia. Bs. As., Argentina. Teléfono: **0-800-777-0021**.

Mail: consultas@catalysisargentina.com.ar

Directora Técnica: Verónica Padin – Farmacéutica M.N 14.702

Elaborado por (granel y acondicionamiento primario): Excella GmbH
12 – 90537 Feucht, Alemania.

Acondicionar secundario por: Anderson Brecon (UK) Limited, Phoenix Road, Hay-on-Wye, Hereford HR3 5PG; Reino Unido

Acondicionador secundario alternativo para Colombia y Argentina: Anmat Inc. dba PCI de Illinois 4545 Assembly Drive Rockford, IL 61109, USA

Acondicionador secundario alternativo Argentina: Catalysis Argentina S.A. – Santa Rosa 3803/07, Florida, Vicente López, Pcia. Bs. As., Argentina

Procedencia: Estados Unidos de América o Reino Unido de Gran Bretaña e Irlanda del Norte.

Dr. Carlos Alberto
CUIL 20120911113

Valley Business

anmat



Secretaría de
Gobierno de Salud



Ministerio de Salud y Desarrollo Social
Presidencia de la Nación

26 de agosto de 2019

DISPOSICIÓN N° 6424

**CERTIFICADO DE INSCRIPCIÓN EN EL REGISTRO
DE ESPECIALIDADES MEDICINALES (REM)**

CERTIFICADO N° 59040

**TROQUELES
EXPEDIENTE N° 1-0047-2001-000055-19-0**

Datos Identificatorios Característicos de la Forma Farmacéutica

Troquel

NERATINIB 40 mg COMO NERATINIB MALEATO 48,31 mg - COMPRIMIDO RECUBIERTO

657713



SERRESE Fernando Ezequiel
CUIL 20351122480

Tel. (+54-11) 4340-0800 - <http://www.anmat.gov.ar> - República Argentina

Productos Médicos
Av. Belgrano 1480
(C1093AAP), CABA

INAME
Av. Caseros 2161
(C1264AAD), CABA

INAL
Estados Unidos 25
(C1087AAI), CABA

Sede Alsina
Alsina 665/671
(C1087AAI), CABA

Sede Central
Av. de Mayo 869
(C1084AAD), CABA

Página 1 de 1



Secretaría de
Gobierno de Salud



Ministerio de Salud y Desarrollo Social
Presidencia de la Nación

Buenos Aires, 07 DE AGOSTO DE 2019.-

DISPOSICIÓN N° 6424

CERTIFICADO DE INSCRIPCIÓN EN EL REGISTRO DE ESPECIALIDADES MEDICINALES (REM)

CERTIFICADO N° 59040

El Administrador Nacional de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica (ANMAT) certifica que se autorizó la inscripción en el Registro de Especialidades Medicinales (REM), de un nuevo producto con los siguientes datos identificatorios característicos:

1. DATOS DE LA EMPRESA TITULAR DEL CERTIFICADO

Titular de especialidad medicinal: PINT PHARMA INTERNATIONAL S.A

Representante en el país: CATALYSIS ARGENTINA S.A

N° de Legajo de la empresa: 7298

2. DATOS DE LA ESPECIALIDAD MEDICINAL

Nombre comercial: NERLYNX

Nombre Genérico (IFA/s): NERATINIB

Concentración: 40 mg

Forma farmacéutica: COMPRIMIDO RECUBIERTO

Fórmula Cualitativa y Cuantitativa por unidad de forma farmacéutica o

Tel. (+54-11) 4340-0800 - <http://www.anmat.gov.ar> - República Argentina

Productos Médicos
Av. Belgrano 1480
(C1093AAP), CABA

INAME
Av. Caseros 2161
(C1264AAD), CABA

INAL
Estados Unidos 25
(C1101AAA), CABA

Sede Alsina
Alsina 665/671
(C1087AAI), CABA

Sede Central
Av. de Mayo 869
(C1084AAD), CABA



porcentual

Ingrediente (s) Farmacéutico (s) Activo (s) (IFA)
NERATINIB 40 mg COMO NERATINIB MALEATO 48,31 mg

Excipiente (s)
DIOXIDO DE SILICIO COLOIDAL 2,29 mg NÚCLEO 1
MANITOL 36,19 mg NÚCLEO 1
CELULOSA MICROCRISTALINA 13,78 mg NÚCLEO 1
CROPOVIDONA 5,72 mg NÚCLEO 1
POVIDONA 5,71 mg NÚCLEO 1
ESTEARATO DE MAGNESIO 2,29 mg NÚCLEO 1
ALCOHOL POLIVINILICO 1,39 mg CUBIERTA 1
DIOXIDO DE TITANIO 0,73 mg CUBIERTA 1
POLIETILENGLICOL 0,7 mg CUBIERTA 1
TALCO 0,51 mg CUBIERTA 1
OXIDO FERRICO ROJO 0,14 mg CUBIERTA 1

Origen y fuente del/de los Ingrediente/s Farmacéutico/s Activo/s: SINTÉTICO O SEMISINTÉTICO

Envase Primario: FRASCO PEAD BLANCO CON TAPA PP Y CIERRE SEGURO PARA NIÑOS

Contenido por envase primario: 180 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS

Contenido por envase secundario: 180 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS

Presentaciones: 180

Período de vida útil: 36 MESES

Conservación a temperatura ambiente: Hasta 30° C

Otras condiciones de conservación: MANTENER A TEMPERATURA AMBIENTE CONTROLADA, 20 A 25°C CON EXCURSIONES PERMITIDAS DE 15 - 30°C

FORMA RECONSTITUIDA

Tiempo de conservación: No corresponde

Forma de conservación, desde: No corresponde Hasta: No corresponde

Otras condiciones de conservación: No corresponde

Condición de expendio: BAJO RECETA ARCHIVADA

Tel. (+54-11) 4340-0800 - <http://www.anmat.gov.ar> - República Argentina

Productos Médicos
Av. Belgrano 1480
(C1093AAP), CABA

INAME
Av. Caseros 2161
(C1264AAD), CABA

INAL
Estados Unidos 25
(C1101AAA), CABA

Sede Alsina
Alsina 665/671
(C1087AAI), CABA

Sede Central
Av. de Mayo 869
(C1084AAD), CABA

Código ATC: L01XE

Acción terapéutica: ANTINEOPLÁSICO

Vía/s de administración: ORAL

Indicaciones: Nerlynx 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

3. DATOS DEL ELABORADOR/ES AUTORIZADO/S

Etapas de elaboración de la Especialidad Medicinal:

a) Elaboración hasta el granel y/o semielaborado:

Razón Social	Domicilio de la planta	Localidad	País
EXCELLA GMBH & CO.KG	NURNBERGER STRASSE 12, FEUCHT, BAYERN 90537		ALEMANIA (REPÚBLICA FEDERAL DE ALEMANIA)

b) Acondicionamiento primario:

Razón Social	Domicilio de la planta	Localidad	País
EXCELLA GMBH & CO.KG	NURNBERGER STRASSE 12, FEUCHT, BAYERN 90537		ALEMANIA (REPÚBLICA FEDERAL DE ALEMANIA)

c) Acondicionamiento secundario:

Razón Social	Domicilio de la planta	Localidad	País
ANDERSONBRECON (UK) LIMITED	WYE VALLEY BUSINESS PARK, BRECON ROAD, HAY-ON-WYE, HERTFORDSHIRE HR3 5PG		GRAN BRETAÑA (REINO UNIDO DE GRAN BRETAÑA E IRLANDA DEL NORTE)
CATALYSIS ARGENTINA S.A	SANTA ROSA 3803 FLORIDA OESTE	ARISTOBULO DEL VALLE - BUENOS AIRES	REPÚBLICA ARGENTINA

d) Control de calidad:

Tel. (+54-11) 4340-0800 - <http://www.anmat.gov.ar> - República Argentina

Productos Médicos
Av. Belgrano 1480
(C1093AAP), CABA

INAME
Av. Caseros 2161
(C1264AAD), CABA

INAL
Estados Unidos 25
(C1101AAA), CABA

Sede Alsina
Alsina 665/671
(C1087AAI), CABA

Sede Central
Av. de Mayo 869
(C1084AAD), CABA

Razón Social	Número de Disposición autorizante	Domicilio de la planta	Localidad	País
CATALYSIS ARGENTINA S.A.	2798/12	SANTA ROSA 3803 FLORIDA OESTE	ARISTOBULO DEL VALLE - BUENOS AIRES	ARGENTINA

País de elaboración: ALEMANIA (REPÚBLICA FEDERAL DE ALEMANIA)

País de origen: ALEMANIA (REPÚBLICA FEDERAL DE ALEMANIA)

País de procedencia del producto: ESTADOS UNIDOS (ESTADOS UNIDOS DE AMÉRICA) - GRAN BRETAÑA (REINO UNIDO DE GRAN BRETAÑA E IRLANDA DEL NORTE)

El presente Certificado tendrá una validez de cinco (5) años a partir de la fecha del mismo.

Expediente N°: 1-0047-2001-000055-19-0



CHIALE Carlos Alberto
CUIL 20120911113

Tel. (+54-11) 4340-0800 - <http://www.anmat.gov.ar> - República Argentina

Productos Médicos
Av. Belgrano 1480
(C1093AAP), CABA

INAME
Av. Caseros 2161
(C1264AAD), CABA

INAL
Estados Unidos 25
(C1101AAA), CABA

Sede Alsina
Alsina 665/671
(C1087AAI), CABA

Sede Central
Av. de Mayo 869
(C1084AAD), CABA