



**República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional**  
1983/2023 - 40 AÑOS DE DEMOCRACIA

**Disposición**

**Número:** DI-2023-6051-APN-ANMAT#MS

CIUDAD DE BUENOS AIRES

Lunes 7 de Agosto de 2023

**Referencia:** 1-0047-2000-000466-22-6

---

VISTO el Expediente N° 1-0047-2000-000466-22-6 del Registro de esta ADMINISTRACIÓN NACIONAL DE MEDICAMENTOS, ALIMENTOS Y TECNOLOGÍA MÉDICA y

**CONSIDERANDO:**

Que por las referidas actuaciones la firma LABORATORIO VARIFARMA S.A. solicita se autorice la inscripción en el Registro de Especialidades Medicinales (REM) de esta ADMINISTRACIÓN NACIONAL DE MEDICAMENTOS, ALIMENTOS Y TECNOLOGÍA MÉDICA de una nueva especialidad medicinal que será elaborada en la República Argentina.

Que de la mencionada especialidad medicinal existe un producto similar registrado en la República Argentina.

Que las actividades de elaboración y comercialización de especialidades medicinales se encuentran contempladas en la Ley 16.463 y en los Decretos Nros. 9.763/64 y 150/92 (t.o. 1993) y sus normas complementarias.

Que la solicitud efectuada encuadra en el Artículo 3° del Decreto N° 150/92 (t.o. 1993).

Que el INSTITUTO NACIONAL DE MEDICAMENTOS (INAME) emitió los informes técnicos pertinentes en los que constan los Datos Identificatorios Característicos aprobados por cada una de las referidas áreas para la especialidad medicinal cuya inscripción se solicita, los que se encuentran transcritos en el certificado que obra en el Anexo de la presente disposición.

Que asimismo, de acuerdo con lo informado por el INAME, el/los establecimiento/s que realizará/n la elaboración y el control de calidad de la especialidad medicinal en cuestión demuestran aptitud a esos efectos.

Que se aprobaron los proyectos de rótulos y prospectos correspondientes.

Que la DIRECCIÓN DE ASUNTOS JURÍDICOS ha tomado la intervención de su competencia.

Que por lo expuesto corresponde autorizar la inscripción en el REM de la especialidad medicinal solicitada.

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

Por ello,

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

DISPONE:

ARTÍCULO 1º.- Autorízase a la firma LABORATORIO VARIFARMA S.A. la inscripción en el Registro de Especialidades Medicinales (REM) de la ADMINISTRACIÓN NACIONAL DE MEDICAMENTOS, ALIMENTOS Y TECNOLOGÍA MÉDICA de la especialidad medicinal de nombre comercial CANITIB y nombre/s genérico/s NERATINIB , la que será elaborada en la República Argentina de acuerdo con los datos identificatorios característicos incluidos en el Certificado de Inscripción, según lo solicitado por la firma LABORATORIO VARIFARMA S.A.

ARTÍCULO 2º.-Autorízanse los textos de los proyectos de rótulo/s y de prospecto/s que obran en los documentos denominados: INFORMACIÓN PARA EL PACIENTE\_VERSION03.PDF / 0 - 25/07/2023 12:32:45, PROYECTO DE PROSPECTO\_VERSION03.PDF / 0 - 25/07/2023 12:32:45, PROYECTO DE RÓTULO DE ENVASE PRIMARIO\_VERSION01.PDF - 15/07/2022 06:40:05, PROYECTO DE RÓTULO DE ENVASE SECUNDARIO\_VERSION01.PDF - 15/07/2022 06:40:05 .

ARTÍCULO 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.

ARTÍCULO 4º.- Con carácter previo a la comercialización de la especialidad medicinal cuya inscripción se autoriza por la presente disposición, el titular deberá notificar a esta Administración Nacional la fecha de inicio de la elaboración del primer lote a comercializar a los fines de realizar la verificación técnica consistente en la constatación de la capacidad de producción y de control correspondiente.

ARTÍCULO 5º.- La vigencia del Certificado mencionado en el Artículo 1º de la presente disposición será de cinco (5) años 5 años contados a partir de la fecha impresa en él.


ARTÍCULO 6º.- Regístrese. Inscribese el nuevo producto en el Registro de Especialidades Medicinales. Notifíquese electrónicamente al interesado la presente disposición y los proyectos de rótulos y prospectos aprobados. Gírese al Departamento de Registro a los fines de confeccionar el legajo correspondiente. Cumplido, archívese.

EXPEDIENTE N° 1-0047-2000-000466-22-6

rp

Digitally signed by LIMERES Manuel Rodolfo  
Date: 2023.08.07 18:36:15 ART  
Location: Ciudad Autónoma de Buenos Aires

Manuel Limeres  
Administrador Nacional  
Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología  
Médica

 <p><b>VARIFARMA</b> Compromiso con la calidad</p> <p>ARGENTINA • BRASIL • CHILE • COLOMBIA ECUADOR • PARAGUAY • PERÚ • URUGUAY</p>	<b>MONOGRAFIA DE REGISTRO</b>	<b>Proyecto de rotulo envase secundario</b>
	<b>CANITIB</b> <b>40 mg Comprimidos recubiertos</b>	

## PROYECTO DE ROTULO SECUNDARIO

### **CANITIB NERATINIB 40 mg Comprimidos Recubiertos**

Venta bajo receta archivada

Industria Argentina

Cada comprimido recubierto contiene: Neratinib (como maleato)\* 40,000 mg. Excipientes: 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.

**Posología y modo de administración:** Ver prospecto adjunto.

**Contraindicaciones, Advertencias y Precauciones:** Ver prospecto adjunto.

**Vía administración:** Oral.

**Contenido:** 180 comprimidos recubiertos.

**Lote:**

**Vencimiento:**

Este medicamento no requiere ninguna temperatura especial de conservación.

Conservar en el frasco original para protegerlo de la humedad.

#### **MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS**

**Este medicamento debe expendirse bajo receta médica y no puede repetirse sin una nueva receta.**

Especialidad Medicinal autorizada por el Ministerio de Salud (ANMAT)

Certificado N°

Elaborado en **Laboratorio Varifarma S.A.**

Ernesto de las Carreras 2469 Béccar (B1643AVK), Buenos Aires, Argentina.

Directora Técnica: Silvina Gosis, Farmacéutica.

Fecha última revisión: Mayo 2022



CAS AIS Fernando Ariel  
CUIL 20270857494



Firmado digital  
GOSIS Silvina Aria

LIMERES Manuel  
Rodolfo  
CUIL 20047031932

	<b>MONOGRAFIA DE REGISTRO</b>	<b>Proyecto de información para el paciente</b>
	<b>CANITIB NERATINIB 40 mg comprimidos recubiertos</b>	

**INFORMACION PARA EL PACIENTE**  
**NERATINIB 40 mg comprimidos recubiertos**

Venta bajo receta archivada

Industria Argentina

Sírvase leer esta información antes de comenzar a tomar el medicamento, aun cuando simplemente haya repetido la receta (o antes de empezar a usarlo y cada vez que renueve su receta). Puede haber información nueva (o alguna información puede haber cambiado)

Recuerde que su médico le recetó este medicamento solo a usted. No lo administre (o recomiende) a ninguna otra persona.

Esta información no reemplaza el hablar con su médico acerca de su enfermedad o el tratamiento.

Este medicamento debe ser indicado por su médico y prescripto bajo una receta médica.

Si experimenta efectos adversos, consulte a su médico, incluso si se trata de efectos adversos que no aparecen en este prospecto

**Contenido de información al paciente**

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

**1. Qué es Canitib y para qué se utiliza**

Canitib contiene el principio activo Neratinib. Canitib pertenece a un grupo de medicamentos llamados «inhibidores de la tirosina quinasa», que se utilizan para bloquear las células cancerosas y tratar el cáncer de mama.

**Para qué se utiliza Canitib**

Canitib se utiliza en pacientes con cáncer de mama en estadio inicial que: - tengan el receptor hormonal positivo (HR-positivo) y el receptor del factor de crecimiento epidérmico humano 2 positivo (HER2-positivo), y - hayan sido tratados previamente con otro medicamento llamado «Trastuzumab». 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,

	<b>MONOGRAFIA DE REGISTRO</b>	<b>Proyecto de información para el paciente</b>
	<b>CANITIB NERATINIB 40 mg comprimidos recubiertos</b>	

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. Los "receptores hormonales" también son proteínas que se expresan dentro de las células de algunos tejidos específicos. Los estrógenos y la progesterona se unen a estas proteínas y regulan la actividad celular. En el cáncer de mama HR-positivo, los estrógenos y/o la progesterona pueden potenciar la división y el crecimiento de las células tumorales. Antes de utilizar Canitib, es necesario analizar su cáncer para comprobar que sea HR-positivo y HER2-positivo. Además, deberá haber recibido tratamiento previo con Trastuzumab.

### **Cómo actúa Canitib**

Canitib 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 Canitib**

### **No tome Canitib**

- si es alérgico al Neratinib o a alguno de los demás componentes de este medicamento (incluidos en la sección 6),
- si tiene un problema grave de hígado,
- si está tomando rifampicina (un medicamento para la tuberculosis (TB)),
- si está tomando carbamazepina o fenitoína (medicamentos para las convulsiones),
- si está tomando hierba de San Juan o hipérico (medicamento a base de hierbas para la depresión).

### **Advertencias y precauciones**

Consulte a su médico antes de empezar a tomar Canitib

### **Cuando empiece el tratamiento con Canitib, necesitará tomar un medicamento para la diarrea**

**Canitib** 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 Canitib.

### **Pruebas y controles para detectar problemas hepáticos**

Canitib 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 Canitib e interrumpirá el tratamiento con Canitib si las pruebas hepáticas muestran problemas graves.

	<b>MONOGRAFIA DE REGISTRO</b>	<b>Proyecto de información para el paciente</b>
	<b>CANITIB</b> <b>NERATINIB 40 mg comprimidos recubiertos</b>	

### **Niños y adolescentes**

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

### **Otros medicamentos y Canitib**

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

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

- rifampicina, un medicamento para la tuberculosis (TB)
- carbamazepina, fenobarbital o fenitoína, medicamentos para las convulsiones
- hierba de San Juan, medicamento a base de hierbas para la depresión
- ketoconazol, voriconazol, itraconazol o fluconazol, medicamentos para las infecciones por hongos
- eritromicina o claritromicina, medicamentos para infecciones bacterianas
- inhibidores de la proteasa, medicamentos antivirales
- nefazodona, medicamento para tratar la depresión
- diltiazem o verapamilo, medicamentos para la presión sanguínea alta y el dolor de pecho
- dabigatrán o digoxina, medicamentos para los problemas cardíacos
- rosuvastatina, un medicamento para tratar la colesterolemia alta.
- irinotecan, un medicamento utilizado en cáncer colorrectal
- sulfasalazina, un medicamento antiinflamatorio intestinal
- medicamentos para problemas de estómago como:
  - lansoprazol, omeprazol u otros medicamentos similares llamados «inhibidores de la bomba de protones» o IBP cuyo uso no se recomienda.
  - ranitidina, cimetidina o medicamentos similares llamados "antagonistas de los receptores H2". Canitib se debe tomar 10 horas después de la dosificación del antagonista del receptor H2 y al menos 2 horas antes de la siguiente dosis del antagonista del receptor H2
  - antiácidos: la toma de estos medicamentos y de Canitib se debe espaciar al menos 3 horas.

	<b>MONOGRAFIA DE REGISTRO</b>	<b>Proyecto de información para el paciente</b>
	<b>CANITIB NERATINIB 40 mg comprimidos recubiertos</b>	

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

### **Canitib con alimentos y bebidas**

Cuando esté tomando Canitib; no tome pomelo o granada mientras este tomando Canitib- esto incluye comerlo, beber el jugo o tomar suplementos que puedan contenerlo. El motivo es que estas frutas pueden interactuar con Canitib 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 queda embarazada mientras está tomando este medicamento, el médico evaluará los beneficios posibles para usted y los riesgos para el feto derivados de continuar con el tratamiento.

### **Anticoncepción**

Las mujeres que puedan quedar embarazadas deben utilizar un método anticonceptivo efectivo, incluido un método de barrera: - mientras tomen Canitib y - durante un mes tras finalizar el tratamiento. Los hombres deben utilizar un método anticonceptivo de barrera efectivo, como un preservativo: - mientras tomen Canitib y - durante tres meses tras finalizar el tratamiento.

### **Lactancia**

Consulte a su médico antes de tomar Canitib 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 Canitib durante este período.

### **Conducción y uso de máquinas**

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

## **3. Cómo tomar Canitib**

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 Canitib debe tomar**

La dosis recomendada de Canitib 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.



	<b>MONOGRAFIA DE REGISTRO</b>	<b>Proyecto de información para el paciente</b>
	<b>CANITIB NERATINIB 40 mg comprimidos recubiertos</b>	

- 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 Canitib, necesitará tomar un medicamento para la diarrea, Canitib 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 Canitib y puede ser intensa y provocar deshidratación.

- Empiece a tomar el medicamento contra la diarrea con la primera dosis de Canitib.
- 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 Canitib. Su médico le dirá si tiene que seguir tomándolo después de los dos primeros meses para controlar la diarrea.
- Su médico también le dirá si necesita cambiar la dosis de Canitib debido a la diarrea.
- Si toma más Canitib del que debe, póngase en contacto con un médico o un hospital de inmediato. Lleve consigo el envase del medicamento. Algunos efectos adversos que se pueden producir si toma más Canitib del que debe son: diarrea, náuseas, vómitos y deshidratación.

#### **Si olvidó tomar Canitib**

- 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 Canitib**

- No debe interrumpir el tratamiento con Canitib 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.

Se pueden producir los siguientes efectos adversos con este medicamento:

##### **Diarrea**

Canitib 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 Canitib. 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.

	<b>MONOGRAFIA DE REGISTRO</b>	<b>Proyecto de información para el paciente</b>
	<b>CANITIB NERATINIB 40 mg comprimidos recubiertos</b>	

### **Problemas hepáticos**

Canitib 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 (por ejemplo, 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 Canitib e interrumpirá el tratamiento con Canitib 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 cutánea
- espasmos o calambres musculares
- cansancio intenso

**Frecuentes:** pueden afectar hasta a 1 de cada 10 personas

- sensación de ardor al orinar y necesidad frecuente y urgente de orinar, (pueden ser síntomas de infección del tracto urinario)
- deshidratación
- desmayos
- hemorragia nasal
- malestar estomacal leve
- boca seca
- cambios en los resultados de los análisis de sangre hepáticos
- problemas en las uñas, incluida la división de las uñas o el cambio de color
- piel seca, incluida la piel agrietada
- cambios en la prueba de función renal
- pérdida de peso

**Poco frecuentes:** pueden afectar hasta a 1 de cada 100 personas

- insuficiencia renal
- cambios en los resultados de los análisis de sangre hepáticos (es decir, aumento de la bilirrubina en sangre)

Informe a su médico si nota alguno de los efectos secundarios anteriores.

### **Notificación de efectos adversos**

Si experimenta efectos adversos, consulte a su médico, incluso si se trata de efectos adversos que no aparecen en este prospecto. Mediante la comunicación de efectos

	<b>MONOGRAFIA DE REGISTRO</b>	<b>Proyecto de información para el paciente</b>
	<b>CANITIB NERATINIB 40 mg comprimidos recubiertos</b>	

adversos usted puede contribuir a proporcionar más información sobre la seguridad de este medicamento.

“Ante cualquier inconveniente con el producto el paciente puede llenar la ficha que está en la Página Web de la ANMAT:

<http://www.anmat.gov.ar/farmacovigilancia/Notificar.asp>

o llamar a ANMAT Responde

0800-333-1234”

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

### **5. Conservación de Canitib**

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**

No utilizar después de la fecha de vencimiento.

### **6. Contenido del envase e información adicional**

CANITIB 40 mg: cada frasco contiene 180 comprimidos recubiertos.

### **COMPOSICION**

Cada comprimido recubierto de CANITIB 40 mg contiene: Neratinib, Manito CD, Celulosa microcristalina, Povidona K30, Crospovidona, Dióxido de silicio coloidal y Estearato de magnesio. Cubierta: Alcohol polivinílico, Dióxido de titanio, Polietilenglicol, Talco, FD&C Amarillo N° 5 Amarillo (CI 19140), Óxido de hierro amarillo (CI 77492).

**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

	<b>MONOGRAFIA DE REGISTRO</b>	<b>Proyecto de información para el paciente</b>
	<b>CANITIB</b> <b>NERATINIB 40 mg comprimidos recubiertos</b>	

Especialidad medicinal autorizada por el Ministerio de Salud.

Certificado No:

**Este medicamento debe expendirse 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.

Director Técnico: Silvina Gosis – Farmacéutica.

Fecha última revisión: Julio 2023

Firmado digitalmente por: GOSIS  
Silvina Ana  
Fecha y hora: 25.07.2023 12:25:00

Firmado digitalmente por: LIMERES Manuel  
Rodolfo  
CUIL 20047031932  
anmat : CASAIS  
Fecha y hora: 25.07.2023 12:26:23

	<b>MONOGRAFIA DE REGISTRO</b>	<b>Proyecto de prospecto</b>
	<b>CANITIB NERATINIB 40 mg comprimidos recubiertos</b>	

**PROYECTO DE PROSPECTO**

**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 Amarillo (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 proteínasquinasa.

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**

	<b>MONOGRAFIA DE REGISTRO</b>	<b>Proyecto de prospecto</b>
	<b>CANITIB</b> <b>NERATINIB 40 mg comprimidos recubiertos</b>	

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 CI50 > 10 µM. El neratinib en una concentración de 10 µM 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 CI50 > 10 µM. El neratinib mostró actividad inhibitora 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

	<b>MONOGRAFIA DE REGISTRO</b>	<b>Proyecto de prospecto</b>
	<b>CANITIB</b> <b>NERATINIB 40 mg comprimidos recubiertos</b>	

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.

### **POSOLOGIA Y FORMA DE ADMINISTRACION**

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:**



	<b>MONOGRAFIA DE REGISTRO</b>	<b>Proyecto de prospecto</b>
	<b>CANITIB NERATINIB 40 mg comprimidos recubiertos</b>	

- 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 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 $\leq 1$ 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
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Diarrea de grado 1 [aumento de &lt; 4 deposiciones al día con respecto a la situación basal]</li> <li>• Diarrea de grado 2 [aumento de 4-6 deposiciones al día con respecto a la situación basal] durante &lt; 5 días</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Ajuste del tratamiento antidiarreico</li> <li>• Cambios en la dieta</li> <li>• Se debe mantener una ingesta de líquidos de ~2 l para evitar la deshidratación</li> <li>• Una vez que el acontecimiento mejore hasta un grado <math>\leq 1</math> o hasta la situación basal, se considerará la reanudación de la profilaxis</li> </ul>



	<b>MONOGRAFIA DE REGISTRO</b>	<b>Proyecto de prospecto</b>
	<b>CANITIB</b> <b>NERATINIB 40 mg comprimidos recubiertos</b>	

<ul style="list-style-type: none"> <li>• Diarrea de grado 3 [aumento de <math>\geq 7</math> deposiciones al día con respecto a la situación basal; incontinencia; hospitalización indicada; limitación de las actividades cotidianas de cuidados personales] durante <math>\leq 2</math> días</li> </ul> <p>Cualquier grado con signos de complicación†</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Diarrea de grado 2 de 5 días o más de duración‡</li> <li>• Diarrea de grado 3 de 2 días a 3 semanas de duración‡</li> </ul>	<p>antidiarreica, si procede, con cada administración posterior de Neratinib. Interrupción del tratamiento con Neratinib</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Cambios en dieta</li> <li>• Se debe mantener una ingesta de líquidos de <math>\sim 2</math> l para evitar la deshidratación</li> <li>• Si la diarrea mejora a un grado 0- 1 en una semana o menos, se reanudará el tratamiento con Neratinib en la misma dosis.</li> <li>• 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).</li> <li>• Una vez que el acontecimiento mejore hasta un grado <math>\leq 1</math> o hasta la situación basal, se considerará la reanudación de la profilaxis antidiarreica, si procede, con cada administración posterior de Nerlatinib.</li> <li>• Si la diarrea de grado 3 persiste más de 3 semanas, se suspenderá el tratamiento con Neratinib de manera permanente.</li> </ul>
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Diarrea de grado 4 [consecuencias potencialmente mortales; intervención urgente indicada]</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Suspensión de manera permanente del tratamiento con Neratinib</li> </ul>
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Reparación de diarrea de grado 2 o superior con 120 mg al día</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Suspensión de manera permanente del tratamiento con Neratinib</li> </ul>

\* 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 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

	<b>MONOGRAFIA DE REGISTRO</b>	<b>Proyecto de prospecto</b>
	<b>CANITIB NERATINIB 40 mg comprimidos recubiertos</b>	

#### *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
<ul style="list-style-type: none"> <li>• ALT de grado 3 (&gt; 5-20 x LSN) O</li> <li>• Bilirrubina de grado 3 (&gt; 3-10 x LSN)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Interrumpir Neratinib hasta recuperar grado <math>\leq 1</math></li> <li>• Evaluar causas alternativas</li> <li>• Reanudar Neratinib con el nivel de dosis inmediatamente inferior si se logra la mejoría a un grado <math>\leq 1</math> 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</li> </ul>
<ul style="list-style-type: none"> <li>• ALT de grado 4 (&gt; 20 x LSN) ó</li> <li>• Bilirrubina de grado 4 (&gt; 10 x L)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Suspender de manera permanente la administración de Neratinib</li> <li>• Evaluar causas alternativas</li> </ul>

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.

	<b>MONOGRAFIA DE REGISTRO</b>	<b>Proyecto de prospecto</b>
	<b>CANITIB</b> <b>NERATINIB 40 mg comprimidos recubiertos</b>	

### **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 ( $\geq 65$  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.

	<b>MONOGRAFIA DE REGISTRO</b>	<b>Proyecto de prospecto</b>
	<b>CANITIB</b> <b>NERATINIB 40 mg comprimidos recubiertos</b>	

**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  $\geq 3$  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.

	<b>MONOGRAFIA DE REGISTRO</b>	<b>Proyecto de prospecto</b>
	<b>CANITIB</b> <b>NERATINIB 40 mg comprimidos recubiertos</b>	

## **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.

	<b>MONOGRAFIA DE REGISTRO</b>	<b>Proyecto de prospecto</b>
	<b>CANITIB NERATINIB 40 mg comprimidos recubiertos</b>	

#### *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<sub>máx</sub> 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 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.



	<b>MONOGRAFIA DE REGISTRO</b>	<b>Proyecto de prospecto</b>
	<b>CANITIB</b> <b>NERATINIB 40 mg comprimidos recubiertos</b>	

### 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.

## **EFFECTOS 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 ( $\geq 1/10$ )

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 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 Frecuentes	Muy frecuentes	Apetito disminuido Deshidratación
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	Frecuentes	Epistaxis

	<b>MONOGRAFIA DE REGISTRO</b>	<b>Proyecto de prospecto</b>
	<b>CANITIB</b> <b>NERATINIB 40 mg comprimidos recubiertos</b>	

Trastornos gastrointestinales	Muy frecuentes  Frecuentes	Diarrea, vómitos, náuseas, dolor abdominal, dolor abdominal alto y estomatitis <sup>1</sup>  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 <sup>2</sup>  Trastornos de las uñas <sup>3</sup> , 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



	<b>MONOGRAFIA DE REGISTRO</b>	<b>Proyecto de prospecto</b>
	<b>CANITIB</b> <b>NERATINIB 40 mg comprimidos recubiertos</b>	

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 No:

**Este medicamento debe expendirse 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.

Director Técnico: Silvina Gosis – Farmacéutica.


Fecha última revisión: Julio 2023



LIMERES Manuel  
Rodolfo  
CUIL 20047031932

Firmado digitalmente por: GOSIS  
Silvina Ana  
Fecha y hora: 25.07.2023 12:25:02

Firmado digitalm **CAS AIS**  
Fernando Ariel  
Fecha y hora: 25.07.2023 12:26:25

 <p><b>VARIFARMA</b> Compromiso con la calidad</p> <p>ARGENTINA • BRASIL • CHILE • COLOMBIA ECUADOR • PARAGUAY • PERÚ • URUGUAY</p>	<b>MONOGRAFIA DE REGISTRO</b>	<b>Proyecto de rotulo envase primario</b>
	<b>CANITIB</b> <b>40 mg Comprimidos recubiertos</b>	

**PROYECTO DE ROTULO PRIMARIO**

**NERATINIB 40 mg**

**Laboratorio Varifarma S.A.**

Venta bajo receta archivada

Industria Argentina

Cada comprimido recubierto de CANITIB contiene: Neratinib (como maleato)\* 40 mg

Excipientes: cs

Contenido 180 comprimidos recubiertos

Vía de administración: Oral.

Posología y modo de administración: Ver prospecto adjunto.

**Conservación**

Este medicamento no requiere ninguna temperatura especial de conservación.

Conservar en el frasco original para protegerlo de la humedad

Lote:

Vencimiento:

Especialidad Medicinal autorizada por el Ministerio de Salud

Certificado N°

Elaborado en Laboratorio Varifarma S.A.

Ernesto de las Carreras 2469 (B1643AVK) Béccar, Buenos Aires, Argentina.

Directora Técnica: Silvina Gosis – Farmacéutica

Fecha última revisión: Mayo 2022



CAS AIS Fernando Ariel  
CUIL 20270857494



Firmado digital  
GOSIS Silvina A

LIMERES Manuel  
Rodolfo  
CUIL 20047031932

16 de agosto de 2023

**DISPOSICIÓN N° 6051**

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

**CERTIFICADO N° 59921**

**TROQUELES  
EXPEDIENTE N° 1-0047-2000-000466-22-6**

**Datos Identificatorios Característicos de la Forma Farmacéutica**

**Troquel**

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

674468



CHIACCHIARI  
Sandra Beatriz  
CUIL 27209653686

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

Buenos Aires, 14 DE AGOSTO DE 2023.-

DISPOSICIÓN N° 6051

ANEXO

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

CERTIFICADO N° 59921

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

Razón Social: LABORATORIO VARIFARMA S.A.

Nº de Legajo de la empresa: 7216

### 2. DATOS DE LA ESPECIALIDAD MEDICINAL

Nombre comercial: CANITIB

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

<b>Ingrediente (s) Farmacéutico (s) Activo (s) (IFA)</b>
--

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

<b>Excipiente (s)</b>
-----------------------

CROSPROVIDONA 5,72 mg NÚCLEO 1
DIOXIDO DE SILICIO COLOIDAL 2,29 mg NÚCLEO 1
POVIDONA K 30 5,72 mg NÚCLEO 1
CELULOSA MICROCRISTALINA 13,78 mg NÚCLEO 1
MANITOL CD 36,19 mg NÚCLEO 1
ESTEARATO DE MAGNESIO 2,29 mg NÚCLEO 1
TALCO 0,507 mg CUBIERTA 1
DIOXIDO DE TITANIO 0,717 mg CUBIERTA 1
POLIETILENGLICOL 0,693 mg CUBIERTA 1
OXIDO DE HIERRO AMARILLO (CI N°77492) 0,07 mg CUBIERTA 1
ALCOHOL POLIVINILICO 1,372 mg CUBIERTA 1
FD&C amarillo N°5 (CI 19140) 0,07 mg CUBIERTA 1

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

Envase Primario: FRASCO PEAD + TAPA CON SILICAGEL Y CIERRE SEGURO PARA NIÑOS

Contenido por envase primario: 180 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS

Accesorios: No corresponde

Contenido por envase secundario: No corresponde

Presentaciones: 180

Período de vida útil: No corresponde

Forma de conservación: Hasta No corresponde

Otras condiciones de conservación: MANTENER ESTE MEDICAMENTO A TEMPERATURA AMBIENTE MENOR A 30 °C.

CONSERVAR EN EL FRASCO ORIGINAL PARA PROTEGERLO DE LA HUMEDAD.

FORMA RECONSTITUIDA

Tiempo de conservación: No corresponde

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

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

Otras condiciones de conservación: No corresponde

Condición de expendio: BAJO RECETA ARCHIVADA

Código ATC: L01EH02

Acción terapéutica: Grupo farmacoterapéutico: agentes antineoplásicos, otros agentes antineoplásicos, inhibidores de la proteínasquinasa.

Vía/s de administración: ORAL

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.

### 3. DATOS DEL ELABORADOR/ES AUTORIZADO/S

#### Etapas de elaboración de la Especialidad Medicinal:

##### a)Elaboración hasta el granel y/o semielaborado:

Razón Social	Número de Disposición autorizante y/o BPF	Domicilio de la planta	Localidad	País
LABORATORIO VARIFARMA S.A.	239/18	ERNESTO DE LAS CARRERAS 2469	BECCAR - BUENOS AIRES	REPÚBLICA ARGENTINA

##### b)Acondicionamiento primario:

Razón Social	Número de Disposición autorizante y/o BPF	Domicilio de la planta	Localidad	País
LABORATORIO VARIFARMA S.A.	239/18	ERNESTO DE LAS CARRERAS 2469	BECCAR - BUENOS AIRES	REPÚBLICA ARGENTINA

##### c)Acondicionamiento secundario:

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 y/o BPF	Domicilio de la planta	Localidad	País
LABORATORIO VARIFARMA S.A.	239/18	ERNESTO DE LAS CARRERAS 2469	BECCAR - BUENOS AIRES	REPÚBLICA ARGENTINA

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

Expediente N°: 1-0047-2000-000466-22-6



LIMERES Manuel  
Rodolfo  
CUIL 20047031932

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  
(C1087AA1), CABA

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