



**República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional**  
2020 - Año del General Manuel Belgrano

**Disposición**

**Número:**

**Referencia:** EX-2020-73841247-APN-DGA#ANMAT

---

VISTO el Expediente EX-2020-73841247-APN-DGA#ANMAT del Registro de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica; y

CONSIDERANDO:

Que por las presentes actuaciones la firma CATALYSIS Argentina S.A. solicita la aprobación de nuevos proyectos de rótulos, prospectos e información para el paciente para la Especialidad Medicinal denominada NERLYNX / NARATINIB, Forma farmacéutica y concentración: COMPRIMIDOS RECUBIERTOS / NARATINIB 40 mg; aprobada por Certificado N° 59.040.

Que los proyectos presentados se encuadran dentro de los alcances de las normativas vigentes, Ley de Medicamentos 16.463, Decreto 150/92 y la Disposición N°: 5904/96 y Circular N° 4/13.

Que por Disposición A.N.M.A.T. N° 680/13 se adoptó el SISTEMA DE GESTION ELECTRONICA CON FIRMA DIGITAL para el trámite de SOLICITUD DE INSCRIPCION EN EL REGISTRO DE ESPECIALIDADES MEDICINALES (REM) encuadrada en el Decreto N° 150/92 (t.o. 1993) para ingredientes activos (IFA'S) de origen sintético y semisintético, otorgándose certificados firmados digitalmente.

Que la Dirección de Evaluación y Registro de Medicamentos ha tomado la intervención de su competencia.

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

Por ello:

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

DISPONE:

ARTICULO 1º. – Autorízase a la firma CATALYSIS Argentina S.A. propietaria de la Especialidad Medicinal denominada NERLYNX / NARATINIB, Forma farmacéutica y concentración: COMPRIMIDOS RECUBIERTOS / NARATINIB 40 mg; el nuevo proyecto de rótulos obrante en los documentos IF-2020-81075918-APN-DERM#ANMAT e IF-2020-81075797-APN-DERM#ANMAT; el nuevo proyecto de prospecto obrante en el documento IF-2020-81075685-APN-DERM#ANMAT; e información para el paciente obrante en el documento IF-2020-81075538-APN-DERM#ANMAT.

ARTICULO 2º. – Extiéndase por la Dirección de Gestión de Información Técnica, el Certificado actualizado N° 59.040, consignando lo autorizado por el/los artículo/s precedente/s, cancelándose la versión anterior.

ARTICULO 3º. - Regístrese; por el Departamento de Mesa de Entradas notifíquese al interesado, haciéndole entrega de la presente Disposición y rótulos, prospectos e información para el paciente. Gírese a la Dirección de Gestión de Información Técnica a sus efectos. Cumplido, archívese.

EX-2020-73841247-APN-DGA#ANMAT

Digitally signed by GARAY Valeria Teresa  
Date: 2021.01.07 11:33:14 ART  
Location: Ciudad Autónoma de Buenos Aires

Digitally signed by Gestion Documental  
Electronica  
Date: 2021.01.07 11:33:18 -03:00

**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°: 59.040  
DT: Verónica Padin – Farmacéutica  
Elaborado por: Excella GmbH & Co. KG. Nürnberger Strasse 12 – 90537 Feucht, Alemania.

IF-2020-77916787-APN-DGA#ANMAT



República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional  
2020 - Año del General Manuel Belgrano

**Hoja Adicional de Firmas**  
**Anexo**

**Número:**

**Referencia:** EX-2020-73841247 ROT PRIM

---

El documento fue importado por el sistema GEDO con un total de 1 pagina/s.

Digitally signed by Gestion Documental Electronica  
Date: 2020.11.24 09:43:15 -03:00

Digitally signed by Gestion Documental  
Electronica  
Date: 2020.11.24 09:43:16 -03:00

**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 (ANMAT).

Certificado ANMAT N°: 59.040

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: 5290-6731/51.

Línea gratuita: 0-800-777-7468

Mail: [consultas@catalysisargentina.com.ar](mailto:consultas@catalysisargentina.com.ar)

Directora Técnica: Verónica Padin – Farmacéutica M.N 14.702

Elaborado por (granel y acondicionamiento primario): Excella GmbH & Co. KG. Nürnberger Strasse 12 – 90537 Feucht, Alemania.

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

Acondicionador secundario alternativo para Colombia y Argentina: AndersonBrecon 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

Formulario 2020-77916787-APN-DGA#ANMAT

Verónica Padin  
Directora Técnica  
Catalysis Argentina S.A.



República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional  
2020 - Año del General Manuel Belgrano

**Hoja Adicional de Firmas**  
**Anexo**

**Número:**

**Referencia:** EX-2020-73841247 ROT SEC

---

El documento fue importado por el sistema GEDO con un total de 1 pagina/s.

Digitally signed by Gestion Documental Electronica  
Date: 2020.11.24 09:43:00 -03:00

Digitally signed by Gestion Documental  
Electronica  
Date: 2020.11.24 09:43:00 -03:00

NERLYNX®

Neratinib 40 mg

Comprimidos Recubiertos



## INFORMACIÓN COMPLETA PARA PRESCRIBIR

### 1 INDICACIONES Y USO

#### 1.1 Tratamiento Adyuvante Extendido para el Cáncer de Mama en Estadio Temprano

NERLYNX como agente único está indicado para el tratamiento adyuvante extendido de pacientes adultos con cáncer de mama positivo para el receptor 2 del factor de crecimiento epidérmico humano (HER2) en estadio temprano, para continuar la terapia adyuvante basada en trastuzumab [Ver Estudios Clínicos (14.1)].

#### 1.2 Cáncer de mama avanzado o metastásico

NERLYNX en combinación con capecitabina está indicado para el tratamiento de pacientes adultos con cáncer de mama HER2 positivo avanzado o metastásico que han recibido dos o más regímenes previos basados en anti-HER2 en el entorno metastásico [Ver Estudios Clínicos (14.2)].

### 2 POSOLOGIA Y ADMINISTRACIÓN

#### 2.1 Profilaxis antidiarreica

Administrar la profilaxis antidiarreica durante los primeros 2 ciclos de tratamiento e iniciar con la primera dosis de NERLYNX [Ver Advertencias y Precauciones (5.1) y Reacciones Adversas (6.1)]. Indicar a las pacientes que tomen loperamida tal como se indica en la Tabla 1. Ajustar la loperamida a 1 - 2 evacuaciones por día.

Tabla 1: Profilaxis con Loperamida

Tiempo de tratamiento con Nerlynx	Dosis de loperamida y frecuencia
Semanas 1-2 (días 1-14)	4 mg tres veces al día
Semanas 3-8 (días 15-56)	4 mg dos veces al día
Semanas 9-52 (días 57-365)	4 mg según sea necesario, sin exceder los 16 mg por día; dosis de ajuste para lograr 1-2 deposiciones por día

Si hay diarrea a pesar de la profilaxis, tratar con antidiarreicos adicionales, líquidos y electrolitos según esté clínicamente indicado. Las interrupciones de dosis de NERLYNX y las reducciones de dosis también pueden ser necesarias para controlar la diarrea [Ver Posología y Administración (2.3)].

#### 2.2 Dosis recomendada y esquema de dosificación

##### Tratamiento adyuvante extendido de cáncer de mama en estadio temprano

La dosis recomendada de NERLYNX es de 240 mg (seis comprimidos) administrados por vía oral una vez al día, con alimentos, de forma continua por un año o hasta la recurrencia de la enfermedad en caso que esta ocurra antes de cumplirse el año.

##### Cáncer de mama avanzado o metastásico

La dosis recomendada de NERLYNX es de 240 mg (seis comprimidos) administrados por vía oral una vez al día con alimentos en los días 1-21 de un ciclo de 21 días más capecitabina (750 mg/m<sup>2</sup> administrados por vía oral dos veces al día) en los días 1-14 de un ciclo de 21 días hasta la progresión de la enfermedad o la aparición de toxicidades inaceptables.

IF-2020-77916787-APN-DGA#ANMAT

Farm. Verónica Padín  
Directora Técnica  
Apoderada  
Catalysis Argentina S.A.

Página 6 de 41

**NERLYNX®**

**Neratinib 40 mg**

**Comprimidos Recubiertos**



**CATALYSIS  
ARGENTINA**

Indicar a las pacientes que tomen NERLYNX aproximadamente a la misma hora todos los días. Los comprimidos de NERLYNX deben deglutirse enteros (los comprimidos no deben masticarse, triturarse o partirse antes de deglutirlos).

Si un paciente omite una dosis, no reemplazar la dosis omitida e indicar al paciente que reanude NERLYNX con la siguiente dosis diaria programada.

### 2.3 Modificaciones de la dosis

#### Modificaciones de la dosis por Reacciones Adversas

Se recomienda modificar la dosis de NERLYNX en función de la seguridad y la tolerancia individuales. El tratamiento de algunas reacciones adversas puede requerir la interrupción de la dosis y/o la reducción de la dosis tal como se muestra en las Tablas 2 hasta la Tabla 7. Suspender NERLYNX en pacientes con reacciones adversas que no se recuperen al Grado 0 - 1 o al inicio, con toxicidades que dan lugar a un retraso del tratamiento > 3 semanas, o si no puede tolerar 120 mg diarios. Situaciones clínicas adicionales pueden dar lugar a ajustes de dosis según esté clínicamente indicado (por ejemplo, toxicidades intolerables, reacciones adversas persistentes de Grado 2, etc.).


Cuando NERLYNX se usa en combinación con capecitabina, consultar la información de prescripción de capecitabina para conocer las modificaciones de la dosis de capecitabina.

**Tabla 2: Modificaciones de dosis de NERLYNX en monoterapia por reacciones adversas**

Nivel de dosis	Dosis de NERLYNX
Dosis inicial recomendada	240 mg al día (seis comprimidos de 40 mg)
Primera reducción de dosis	200 mg al día (cinco comprimidos de 40 mg)
Segunda reducción de dosis	160 mg al día (cuatro comprimidos de 40 mg)
Tercera reducción de dosis	120 mg al día (tres comprimidos de 40 mg)

**Tabla 3: Modificaciones de la dosis de NERLYNX en combinación con capecitabina por reacciones adversas**

Nivel de dosis	Dosis de NERLYNX
Dosis inicial recomendada	240 mg al día (seis comprimidos de 40 mg)
Primera reducción de dosis	160 mg al día (cuatro comprimidos de 40 mg)
Segunda reducción de dosis	120 mg al día (tres comprimidos de 40 mg)

  
Farm. Verónica Padín  
Directora Técnica  
Apoderada  
Catalysis-2020-77916787-APN-DGA#ANMAT



NERLYNX®

Neratinib 40 mg

Comprimidos Recubiertos



CATALYSIS  
ARGENTINA

Tabla 4: Modificaciones y manejo de la dosis de NERLYNX - Toxicidades generales \*

Gravedad de la toxicidad†	Acción
Grado 3	Discontinuar el tratamiento con NERLYNX hasta la recuperación a Grado ≤1 o al inicio dentro de las 3 semanas de suspendido el tratamiento. Luego, reanude NERLYNX al siguiente nivel de dosis más bajo.
Grado 4	Suspenda NERLYNX de manera permanente.

\* Consulte la Tabla 5, la Tabla 6, y la Tabla 7 a continuación para el manejo de la diarrea y de la hepatotoxicidad

† Según Criterios Comunes de Terminología para Eventos Adversos del Instituto Nacional del Cáncer USA (CTCAE por sus siglas en inglés) v4.0

#### Modificaciones de dosis por la diarrea

Las pautas de ajuste de dosis de NERLYNX por diarrea se muestran en la Tabla 5 y en la Tabla 6. El tratamiento de la diarrea puede requerir el uso de medicamentos antidiarreicos, cambios en la dieta, reposición de líquidos y electrolitos, y modificaciones apropiadas de la dosis de NERLYNX según se indique clínicamente.

Tabla 5: Modificaciones de dosis de Nerlynx en monoterapia por diarreas

Gravedad de la diarrea*	Acción
<ul style="list-style-type: none"><li>Diarrea de Grado 1 [aumento de &lt;4 deposiciones por día sobre el valor basal]</li><li>Diarrea de Grado 2 [aumento de 4-6 deposiciones por día sobre el valor basal] que dura ≤5 días</li><li>Diarrea de Grado 3 [aumento de ≥7 deposiciones por día sobre el valor basal; incontinencia; indicación de hospitalización; limitación en las actividades de autocuidado de la vida diaria] con duración ≤2 días</li></ul>	<ul style="list-style-type: none"><li>Ajustar el tratamiento antidiarreico</li><li>Modificaciones de la dieta</li><li>Debe mantenerse la ingesta de ~ 2 L de líquidos para evitar la deshidratación.</li><li>Una vez que el evento se resuelva a Grado ≤1 o al inicio, iniciar loperamida 4 mg con cada administración posterior de NERLYNX</li></ul>
<ul style="list-style-type: none"><li>Cualquier grado con características complicadas †</li><li>Diarrea de Grado 2 que dura 5 días o más ‡</li><li>Diarrea de Grado 3 que dura más de 2 días ‡</li></ul>	<ul style="list-style-type: none"><li>Interrupción del tratamiento con NERLYNX</li><li>Modificaciones de la dieta</li><li>Debe mantenerse la ingesta de ~ 2 L de líquidos para evitar la deshidratación.</li><li>Si la diarrea se resuelve a Grado 0-1 en una semana o menos, entonces reanudar el tratamiento con NERLYNX a la misma dosis.</li><li>Si la diarrea se resuelve a Grado 0-1 en más de una semana, entonces reanudar el tratamiento con NERLYNX a dosis reducida (consultar la Tabla 2)</li><li>Una vez que el evento se resuelva a Grado ≤1 o al inicio, iniciar loperamida 4 mg con cada administración posterior de NERLYNX</li></ul>

IF-2020-77916787-APN-DGA#ANMAT

Fátima Verónica Parfín  
Directora Técnica  
Aporadora  
Catalysis Argentina S.A.  
Página 8 de 41

NERLYNX®

Neratinib 40 mg

Comprimidos Recubiertos



Gravedad de la diarrea*	Acción
<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>Suspenda de manera permanente el tratamiento con NERLYNX</li></ul>
<ul style="list-style-type: none"><li>La diarrea recurre a Grado 2 o superior, a la dosis de Nerlynx de 120 mg por día.</li></ul>	<ul style="list-style-type: none"><li>Suspenda de manera permanente el tratamiento con NERLYNX</li></ul>

\* Según CTCAE v4.0

† Las características complicadas incluyen deshidratación, fiebre, hipotensión, insuficiencia renal o neutropenia de Grados 3 ó 4

‡ A pesar de haber sido tratado con una terapia médica óptima

**Tabla 6: Modificaciones de la dosis de Nerlynx y Capecitabina para la diarrea**

Gravedad de la diarrea*	Acciones
<ul style="list-style-type: none"><li>Diarrea de Grado 1 [Aumento de &lt;4 deposiciones por día sobre el valor basal]</li><li>Diarrea de Grado 2 [Aumento de 4-6 deposiciones por día sobre el valor basal] que dura ≤5 días</li><li>Diarrea de Grado 3: [Aumento de ≥7 deposiciones por día sobre el valor basal; incontinencia; indicación de hospitalización; limitaciones en el autocuidado y las actividades de la vida diaria] con duración ≤2 días</li></ul>	<ul style="list-style-type: none"><li>- Ajustar el tratamiento antidiarreico</li><li>-Continuar con NERLYNX y capecitabina en dosis completas</li><li>-Modificaciones de la dieta</li><li>-Se debe mantener la ingesta de líquidos de ~ 2 L/día para evitar la deshidratación.</li><li>-Una vez que el evento se resolvió a Grado ≤1 o al valor basal, iniciar loperamida 4 mg con cada administración posterior de NERLYNX</li></ul>

Firma Verónica Padin  
Dra. en Farmacia y Tóxicología  
IF-2020-77916787-APN-DGA#ANMAT  
Catalysis Argentina S.A.

NERLYNX®

Neratinib 40 mg

Comprimidos Recubiertos



CATALYSIS  
ARGENTINA

Gravedad de la diarrea*	Acciones
<ul style="list-style-type: none"><li>• Diarrea de Grado 2 persistente e intolerable: dura más de 5 días</li><li>• Diarrea Grado 3 con duración &gt; 2 días</li><li>• Diarrea de Grado 4 [consecuencias potencialmente mortales; intervención urgente indicada]</li></ul>	<ul style="list-style-type: none"><li>-Ajustar el tratamiento antidiarreico</li><li>-Mantener NERLYNX y capecitabina hasta la recuperación a Grado <math>\leq 1</math> o al inicio</li><li>-Modificaciones de la dieta</li><li>-La ingesta de líquidos de ~ 2 L/día debe mantenerse por vía intravenosa, si es necesario</li><li>-Si ocurre la recuperación:<ul style="list-style-type: none"><li>o <math>\leq 1</math> semana después de suspender el tratamiento, reanudar las mismas dosis de NERLYNX y capecitabina</li><li>o Dentro de 1-3 semanas después de suspender el tratamiento, reducir la dosis de NERLYNX a 160 mg y mantener la misma dosis de capecitabina</li></ul></li><li>- Si el evento ocurre por segunda vez y la dosis de NERLYNX aún no ha sido disminuida, reducir la dosis de NERLYNX a 160 mg (mantener la misma dosis de capecitabina). Si la dosis de NERLYNX ya se ha reducido, reducir la dosis de capecitabina a 550 mg/m<sup>2</sup> administrada dos veces al día<sup>a</sup> (mantener la misma dosis de NERLYNX).</li><li>- Si se producen eventos posteriores, reducir la dosis de NERLYNX o capecitabina al siguiente nivel de dosis más bajo de forma alternativa (es decir, reducir la capecitabina a 375 mg/m<sup>2</sup> administrada dos veces al día<sup>a</sup> si NERLYNX se redujo previamente, o reducir NERLYNX a 120 mg si la capecitabina se redujo previamente).</li><li>- Una vez que el evento se resolvió a Grado <math>\leq 1</math> o al valor basal, iniciar loperamida 4 mg con cada administración posterior de NERLYNX.</li></ul>

\* Según CTCAE v.4.0

<sup>a</sup> Dado que la capecitabina se proporciona como comprimidos de 150 mg o 500 mg, se recomienda que la (s) reducción (es) de dosis de capecitabina se redondee a 500 mg o el múltiplo de 150 mg más cercano para la dosis de dos veces al día. Si el área de superficie corporal del paciente es >2.0 m<sup>2</sup>, el estándar de atención para el centro de estudio se puede utilizar para la dosificación de mg/m<sup>2</sup> de capecitabina

#### Modificaciones de la dosis por insuficiencia hepática

Reducir la dosis inicial de NERLYNX a 80 mg en pacientes con insuficiencia hepática grave (Child Pugh C). No se recomiendan modificaciones de dosis para pacientes con insuficiencia hepática leve a moderada (Child Pugh A o B) [Ver Uso en Poblaciones Especiales (8.6) y Farmacología Clínica (12.3)].

#### Modificaciones de dosis por hepatotoxicidad

Las pautas para el ajuste de la dosis de NERLYNX en caso de toxicidad hepática se muestran en la Tabla 7. Las pacientes que experimenten diarrea Grado  $\geq 3$  y que requieran tratamiento con líquidos por vía intravenosa, o que presenten cualquier signo o síntoma de hepatotoxicidad, como empeoramiento de la fatiga, náuseas,

IF-2020-77916787-APN-DGA#ANMAT

Farm. Verónica P. Basso

Directora Técnica

Apoderada

Catalysis Argentina S.A.

Página 10 de 41

**NERLYNX®**

**Neratinib 40 mg**

**Comprimidos Recubiertos**



**CATALYSIS  
ARGENTINA**

vómitos, dolor en el cuadrante superior derecho, o sensibilidad, fiebre, erupción cutánea o eosinofilia, deben evaluarse para detectar cambios en las pruebas de función hepática. Los ensayos de bilirrubina indirecta y tiempo de protrombina también deben realizarse durante la evaluación de hepatotoxicidad [Ver *Advertencias y Precauciones* (5.2)].

**Tabla 7: Modificaciones de la dosis por hepatotoxicidad**

Gravedad de la hepatotoxicidad*	Acción
<ul style="list-style-type: none"><li>• Aumento de ALT o AST de Grado 3 (&gt; 5-20x LSN) o</li><li>• Aumento de Bilirrubina de Grado 3 (&gt; 3-10x LSN)</li></ul>	<ul style="list-style-type: none"><li>• Interrumpir NERLYNX hasta la recuperación a Grado ≤1</li><li>• Evaluar causas alternativas.</li><li>• Reanudar NERLYNX en el siguiente nivel de dosis más bajo si la recuperación a Grado ≤ 1 se produce dentro de 3 las semanas. Si el aumento de ALT de Grado 3 o el aumento de bilirrubina se producen nuevamente a pesar de una reducción de la dosis, suspender NERLYNX de manera permanente.</li></ul>
<ul style="list-style-type: none"><li>• Aumento de ALT o AST de Grado 4 (&gt; 20x LSN) o</li><li>• Aumento de Bilirrubina de Grado 4 (&gt; 10x LSN)</li></ul>	<ul style="list-style-type: none"><li>• Suspender NERLYNX de manera permanente</li><li>• Evaluar causas alternativas</li></ul>

ALT=Alanina Aminotransferasa; AST=Aspartato Aminotransferasa; LSN= Límite superior normal

\* Según CTCAE v4.0

#### Uso concomitante con agentes reductores de ácido gástrico

*Inhibidores de la bomba de protones (IBP):* evitar el uso concomitante con NERLYNX [Ver *Interacciones Medicamentosas* (7.1)].

*Antagonistas del receptor H2:* tomar NERLYNX al menos 2 horas antes de la siguiente dosis del antagonista del receptor H2 ó 10 horas después del antagonista del receptor H2 [Ver *Interacciones Medicamentosas* (7.1)].

*Antiácidos:* separar la administración de NERLYNX por 3 horas después de los antiácidos [Ver *Interacciones Medicamentosas* (7.1)].

### **3 FORMAS DE DOSIFICACIÓN Y CONCENTRACIONES**

Comprimidos: 40 mg neratinib (equivalente a 48.31 mg de neratinib maleato).

Recubiertos con película de color rojo, de forma ovalada y grabado con "W104" en un lado y liso en el otro lado

### **4 CONTRAINDICACIONES**

Ninguna.

AP-2020-77916787-APN-DGA#ANMAT  
Dra. Verónica Padin  
Directora Técnica  
Apoderada  
Catalysis Argentina S.A.  
Página 11 de 41

## 5 ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES

### 5.1 Diarrea

Durante el tratamiento con NERLYNX se produjeron diarreas graves y secuelas tales como deshidratación, hipotensión e insuficiencia renal. Se informó diarrea en el 95% de las pacientes tratados con NERLYNX en ExteNET (un ensayo aleatorizado controlado con placebo en la etapa del tratamiento adyuvante extendido), los cuales no estaban obligados a recibir profilaxis antidiarreica. En el brazo de NERLYNX, la diarrea de Grado 3 se produjo en el 40% y la diarrea de Grado 4 ocurrió en 0.1% de las pacientes. La mayoría de las pacientes (93%) tuvieron diarrea en el primer mes de tratamiento; la mediana del tiempo hasta el inicio de diarrea de Grado  $\geq 3$  fue de 8 días (rango, 1-350) y la mediana de duración acumulada de diarrea de Grado  $\geq 3$  fue de 5 días (rango, 1-139) [Ver *Reacciones Adversas (6.1)*].

Se informó diarrea en el 83% de las pacientes tratados con NERLYNX más capecitabina en NALA (un ensayo aleatorizado controlado con placebo en el entorno de cáncer de mama metastásico) los cuales debieron recibir profilaxis antidiarreica en el primer ciclo. La mayoría de las pacientes (70%) tuvieron diarrea en el primer ciclo de tratamiento, la mediana del tiempo hasta el inicio de diarrea de Grado  $\geq 3$  fue de 11 días (rango, 2-728) y la mediana de duración acumulada de la diarrea de Grado  $\geq 3$  fue de 3 días (rango, 1-21). En el brazo de NERLYNX más capecitabina, se produjo diarrea de Grado 3 en el 24% de las pacientes [Ver *Reacciones Adversas (6.1)*].

Se ha demostrado que la profilaxis antidiarreica reduce la incidencia y la severidad de la diarrea. Indicar a las pacientes que inicien la profilaxis antidiarreica con loperamida junto con la primera dosis de NERLYNX y que continúen durante los primeros 56 días de tratamiento; después del día 56, ajustar la dosis para lograr no más de 1-2 evacuaciones intestinales por día y no exceder los 16 mg de loperamida por día [Ver *Posología y Administración (2.1)*]. Considerar agregar otros agentes a la loperamida tal como se indique clínicamente [Ver *Reacciones Adversas (6.1)*].

Monitorear a las pacientes por diarrea y tratar con antidiarreicos adicionales de ser necesario. Cuando se produzca diarrea severa con deshidratación, administrar líquidos y electrolitos según sea necesario, interrumpir NERLYNX y reducir las dosis posteriores [Ver *Posología y Administración (2.3)*]. Realizar cultivos de materia fecal según esté clínicamente indicado para excluir causas infecciosas de la diarrea de Grado 3 ó 4, o diarrea de cualquier grado con complicaciones asociadas (deshidratación, fiebre, neutropenia).

### 5.2 Hepatotoxicidad

NERLYNX se ha asociado con hepatotoxicidad caracterizada por un aumento de las enzimas hepáticas. En ExteNET, el 10% de las pacientes experimentaron un aumento de alanina aminotransferasa (ALT)  $\geq 2x$  LSN, el 5% de las pacientes experimentaron un aumento de aspartato aminotransferasa (AST)  $\geq 2x$  LSN, y el 1,7% de las pacientes experimentaron una elevación de AST o ALT  $> 5 x$  LSN ( $\geq$  Grado 3). La hepatotoxicidad o el aumento de las transaminasas hepáticas llevaron a la interrupción del fármaco en el 1,7% de las pacientes tratados con NERLYNX.

En el estudio NALA, en pacientes tratados con NERLYNX y capecitabina, el 7% experimentó aumentos de ALT o AST  $> 3x$  LSN, el 2% experimentó aumentos de ALT o AST  $> 5x$  LSN, el 7% experimentó un aumento de bilirrubina  $> 1.5x$  LSN y el 1.3% experimentó un aumento de bilirrubina  $> 3x$  LSN. La hepatotoxicidad o el aumento de las transaminasas hepáticas llevaron a la suspensión del fármaco en el 0,3% de las pacientes tratados con NERLYNX y tratados con capecitabina.

La bilirrubina total, AST, ALT y fosfatasa alcalina deben medirse antes de comenzar el tratamiento con NERLYNX, y mensualmente durante los primeros 3 meses de tratamiento; luego cada 3 meses mientras esté en tratamiento y según esté clínicamente indicado. Estas pruebas también deben realizarse en pacientes con diarrea de Grado 3 o cualquier signo o síntoma de hepatotoxicidad, como empeoramiento de la fatiga, náuseas, vómitos, dolor en el cuadrante superior derecho, fiebre, erupción cutánea o eosinofilia [Ver *Posología y Administración (2.3)* y *Reacciones Adversas (6.1)*].

### 5.3 Toxicidad embrio-fetal

Basado en los hallazgos provenientes de los estudios en animales y en su mecanismo de acción, NERLYNX puede causar daño fetal cuando se administra a una mujer embarazada. En estudios de reproducción en animales, la administración de neratinib a conejos hembras preñadas durante la organogénesis causó abortos, muerte embriofetal y anomalías fetales en los conejos a las concentraciones del área bajo la curva (ABC) maternas aproximadamente 0.2 veces el ABC de pacientes que recibieron la dosis recomendada. Informar a las mujeres embarazadas sobre el riesgo potencial para el feto. Aconsejar a las mujeres con potencial reproductivo que usen métodos anticonceptivos eficaces durante el tratamiento y durante al menos 1 mes después de la última dosis. [Ver *Uso en Poblaciones Especiales (8.1, 8.3)* y *Farmacología Clínica (12.1)*].

## 6 REACCIONES ADVERSAS

Las siguientes reacciones adversas clínicamente significativas se describen en otra sección del prospecto

- Diarrea [Ver *Advertencias y Precauciones (5.1)*]
- Hepatotoxicidad [Ver *Advertencias y Precauciones (5.2)*]

### 6.1 Experiencia en estudios clínicos

Debido a que los estudios clínicos se llevan a cabo en condiciones muy variables, las tasas de reacciones adversas observadas en los estudios clínicos de un medicamento no pueden compararse directamente con las tasas en los estudios clínicos de otro medicamento y pueden no reflejar las tasas observadas en la práctica.

#### Tratamiento extendido adyuvante de cáncer de mama en estadio temprano

##### ExteNET

Los datos que se describen a continuación reflejan los datos de seguridad de NERLYNX en monoterapia en ExteNET, un estudio multicéntrico, aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo de NERLYNX dentro de los 2 años posteriores a la finalización del tratamiento adyuvante con terapia basada en trastuzumab en mujeres en estadio temprano de cáncer de mama HER2 positivo. Las pacientes que recibieron NERLYNX en este estudio no estaban obligadas a recibir ninguna profilaxis con agentes antidiarreicos para prevenir la diarrea relacionada con NERLYNX. Las pacientes fueron tratadas con 240 mg de NERLYNX administrados por vía oral una vez al día, con alimentos, sin interrupción durante un año o hasta la recurrencia de la enfermedad en caso que esta sucediera antes del año. La mediana de duración del tratamiento fue de 11,6 meses en el brazo de NERLYNX y de 11,8 meses en el brazo placebo. La mediana de edad fue de 52 años (60% tenían ≥50 años, 12% tenían ≥65 años); 81% eran caucásicos, 3% negros o afroamericanos, 14% asiáticos y 3% otros. Un total de 1408 pacientes fueron tratados con NERLYNX.



NERLYNX®

Neratinib 40 mg

Comprimidos Recubiertos



La reducción de la dosis de NERLYNX debida a una reacción adversa de cualquier grado se produjo en el 31% de las pacientes que recibieron NERLYNX en comparación con el 2.6% de las pacientes que recibieron placebo. La interrupción permanente debido a cualquier reacción adversa se informó en el 28% de las pacientes tratados con NERLYNX. La reacción adversa más común que llevó a la interrupción fue la diarrea, observándose en el 17% de las pacientes tratados con NERLYNX.

Las reacciones adversas más comunes ( $\geq 5\%$ ) fueron diarrea, náuseas, dolor abdominal, fatiga, vómitos, erupción cutánea, estomatitis, disminución del apetito, espasmos musculares, dispepsia, aumento de AST o ALT, trastornos en las uñas, piel seca, distensión abdominal, epistaxis, disminución de peso e infección del tracto urinario. Las reacciones adversas de Grado 3 ó 4 notificadas con mayor frecuencia fueron diarrea, vómitos, náuseas y dolor abdominal.

Las reacciones adversas graves en el brazo de NERLYNX incluyeron diarrea (1.6%), vómitos (0.9%), deshidratación (0.6%), celulitis (0.4%), insuficiencia renal (0.4%), erisipela (0.4%), aumentos de ALT (0.3%), aumentos de AST (0.3%), náuseas (0.3%), fatiga (0.2%) y dolor abdominal (0.2%).

La Tabla 8 resume las reacciones adversas en ExteNET.

**Tabla 8: Reacciones adversas reportadas en  $\geq 2\%$  de las pacientes tratados con NERLYNX en ExteNET**

Sistema de clasificación de órganos (Término preferido)	NERLYNX n=1408			Placebo n=1408		
	Todos los grados (%)	Grado 3 (%)	Grado 4 (%)	Todos los grados (%)	Grado 3 (%)	Grado 4 (%)
<b>Trastornos gastrointestinales</b>						
Diarrea	95	40	0.1	35	2	0
Náusea	43	2	0	22	0.1	0
Dolor abdominal <sup>†</sup>	36	2	0	15	0.4	0
Vómito	26	3	0	8	0.4	0
Estomatitis <sup>†</sup>	14	0.6	0	6	0.1	0
Dispepsia	10	0.4	0	4	0	0
Distensión abdominal	5	0.3	0	3	0	0
Boca seca	3	0.1	0	2	0	0
<b>Trastornos generales y alteraciones en el sitio de la administración</b>						
Fatiga	27	2	0	20	0.4	0
<b>Trastornos hepatobiliares</b>						
Alanina aminotransferasa aumentada	9	1	0.2	3	0.2	0
Aspartato aminotransferasa aumentada	7	0.5	0.2	3	0.3	0

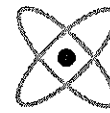
IF-2020-70916787-APN-DGA#ANMAT

Dir. María Padin  
Apoderada  
Catalysis Argentina S.A

NERLYNX®

Neratinib 40 mg

Comprimidos Recubiertos



CATALYSIS  
ARGENTINA

Sistema de clasificación de órganos (Término preferido)	NERLYNX n=1408			Placebo n=1408		
	Todos los grados (%)	Grado 3 (%)	Grado 4 (%)	Todos los grados (%)	Grado 3 (%)	Grado 4 (%)
<b>Infecciones e infestaciones</b>						
Infección del tracto urinario	5	0.1	0	2	0	0
<b>Investigaciones</b>						
Pérdida de peso	5	0.1	0	0.5	0	0
<b>Trastornos del metabolismo y la nutrición</b>						
Disminución del apetito	12	0.2	0	3	0	0
Deshidratación	4	0.9	0.1	0.4	0.1	0
<b>Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conectivo</b>						
Espasmos musculares	11	0.1	0	3	0.1	0
<b>Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos</b>						
Epistaxis	5	0	0	1	0.1	0
<b>Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo</b>						
Rash <sup>†</sup>	18	0.6	0	9	0	0
Piel seca	6	0	0	2	0	0
Trastorno de las uñas <sup>§</sup>	8	0.3	0	2	0	0
Fisuras de la piel	2	0.1	0	0.1	0	0

\* Incluye dolor abdominal, dolor abdominal superior y dolor abdominal inferior

† Incluye estomatitis, estomatitis aftosa, ulceración bucal, ampollas en la mucosa oral, inflamación de la mucosa, dolor orofaríngeo, dolor oral, glosodinia, glositis y queilitis

‡ Incluye erupción, erupción eritematosa, erupción folicular, erupción generalizada, erupción pruriginosa, erupción pustular, erupción maculopapular, erupción papular, dermatitis, dermatitis acneiforme y erupción tóxica cutánea

§ Incluye trastorno de las uñas, paroniquia, onicoclasia, decoloración de las uñas, toxicidad de las uñas, crecimiento anormal de las uñas y distrofia de las uñas.

### Cáncer de seno Avanzado o metastásico

NALA

Los datos que se describen a continuación reflejan los datos de seguridad de NERLYNX más capecitabina en NALA, un estudio aleatorizado, multicéntrico, internacional, abierto, controlado, de cáncer de mama metastásico HER2 + en pacientes, con o sin metástasis cerebrales, que han recibido dos o más regímenes previos basados en HER2 en el entorno metastásico.

Las pacientes fueron tratadas con NERLYNX 240 mg por vía oral una vez al día, los Días 1-21 de un ciclo de 21 días en combinación con capecitabina (750 mg/m<sup>2</sup> administrados por vía oral dos veces al día) los Días 1-14 de un ciclo de 21 días; o lapatinib 1250 mg por vía oral una vez al día, los Días 1-21 de un ciclo de 21 días en combinación con capecitabina (1000 mg/m<sup>2</sup> administrados por vía oral dos veces al día) los Días 1-14 de un ciclo de 21 días hasta la progresión de la enfermedad. La mediana de duración del tratamiento fue de 5,7 meses en el brazo de NERLYNX más capecitabina y de 4,4 meses en el brazo de lapatinib más capecitabina.

IF-2020-77916787-APN-DGA#ANMAT

Directora Técnica

Apoderada

Catalysis Argentina

Página 15 de 41



NERLYNX®

Neratinib 40 mg

Comprimidos Recubiertos



La reducción de la dosis de NERLYNX debido a una reacción adversa de cualquier grado ocurrió en el 10% de las pacientes que recibieron NERLYNX más capecitabina. Se informó la interrupción permanente debida a cualquier reacción adversa en el 14% de las pacientes tratados con NERLYNX más capecitabina. Las reacciones adversas más comunes que llevaron a la interrupción fueron vómitos (3.6%), diarrea (2.6%), náuseas (2.6%) y síndrome de eritrodismestesia palmo-plantar (2.3%) en pacientes tratados con NERLYNX más capecitabina.

Las reacciones adversas más comunes de cualquier grado ( $\geq 5\%$ ) en el brazo de NERLYNX más capecitabina fueron diarrea, náuseas, vómitos, disminución del apetito, estreñimiento, fatiga/astenia, disminución de peso, mareos, dolor de espalda, artralgia, infección del tracto urinario, infección del tracto respiratorio superior, distensión abdominal, insuficiencia renal y espasmos musculares. Las reacciones adversas de Grado 3 ó 4 notificadas con mayor frecuencia fueron diarrea, náuseas, vómitos, fatiga y disminución del apetito.

Las reacciones adversas graves  $\geq 2\%$  en el brazo de NERLYNX más capecitabina incluyeron diarrea (7%), vómitos (3%), náuseas (2.3%) y daño renal agudo (2.3%).

La Tabla 9 resume las reacciones adversas en NALA.

**Tabla 9: Reacciones adversas notificadas en  $\geq 2\%$  de pacientes tratados con NERLYNX en combinación con capecitabina en NALA**

Sistema de clasificación de órganos (Término preferido)	NERLYNX más capecitabina n=303			Lapatinib más capecitabina n=311		
	Todos los grados (%)	Grado 3 (%)	Grado 4 (%)	Todos los grados (%)	Grado 3 (%)	Grado 4 (%)
<b>Trastornos gastrointestinales</b>						
Diarrea	83	25	0	66	13	0
Náusea	53	4.3	0	42	2.9	0
Vómito	46	4	0	31	1.9	0
Estreñimiento	31	1	0	13	0	0
Distensión abdominal	8	0.3	0	3.2	0.6	0
<b>Trastornos generales y alteraciones en el sitio de la administración</b>						
Fatiga/astenia	45	6	0	40	4.5	0
Malestar	4.3	0	0	2.3	0.3	0
Enfermedad similar a la influenza	4	0	0	1.3	0	0
<b>Infecciones e infestaciones</b>						
Infección del tracto urinario	9	0.7	0	4.2	0.6	0
Infección del tracto respiratorio superior	8	0.3	0	4.5	0.3	0
<b>Investigaciones</b>						
Pérdida de peso	20	0.3	0	13	0.6	0
<b>Trastornos del metabolismo y la nutrición</b>						
Disminución del apetito	35	2.6	0	22	2.3	0
<b>Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conectivo</b>						
Dolor de espalda	10	0.3	0	8	0.3	0
Artralgia	10	0	0	6	1	0

5 de 7 Verónica Barón  
IF-2020-77916787-APN-DGA#ANMAT  
Autorizada  
Catalysis Argentina S.A.

NERLYNX®

Neratinib 40 mg

Comprimidos Recubiertos



Sistema de clasificación de órganos (Término preferido)	NERLYNX más capecitabina n=303			Lapatinib más capecitabina n=311		
	Todos los grados (%)	Grado 3 (%)	Grado 4 (%)	Todos los grados (%)	Grado 3 (%)	Grado 4 (%)
Espasmos musculares	5	0	0	1.9	0	0
<b>Trastornos del Sistema Nervioso</b>						
Mareo	14	0.3	0	10	0.6	0
<b>Trastornos renales y urinarios</b>						
Insuficiencia renal*	7	2	0.3	1	0	0.3
Disuria	4.6	0	0	1.9	0	0
<b>Investigaciones</b>						
Pérdida de peso	20	0.3	0	13	0.6	0

\* La insuficiencia renal incluye lesión renal aguda, aumento de creatinina en sangre, falla renal e insuficiencia renal.

## CONTROL

El estudio CONTROL (NCT02400476) fue un estudio multicéntrico, abierto y de múltiples cohortes que evaluó a pacientes con cáncer de mama HER2 positivo en estadio temprano tratados con neratinib 240 mg al día durante un año que recibieron profilaxis con loperamida con y sin un tratamiento antidiarreico adicional. Todos las pacientes recibieron la dosis de carga de 4 mg de loperamida, seguidos de 4 mg tres veces al día desde los días 1-14, seguidos de 4 mg dos veces al día los días 15-56, seguidos de loperamida según fuera necesario durante 1 año de tratamiento con neratinib [Ver Posología y Administración (2.1)]. Una cohorte de pacientes recibió budesonida 9 mg una vez al día en el Ciclo 1 los días 1-28, junto con loperamida. En el análisis intermedio, la incidencia de todos los Grados de diarrea en pacientes que recibieron loperamida solamente (n = 109) fue del 78% comparado con el 86% de las pacientes que recibieron budesonida y loperamida (n = 64). La incidencia de diarrea de Grado 2 fue del 25% en comparación con el 33%, respectivamente. La incidencia de diarrea de Grado 3 fue del 32% comparado con el 28%, respectivamente. Se produjo diarrea que condujo a la interrupción del tratamiento en el 18% de las pacientes tratados con loperamida únicamente en comparación con el 11% de las pacientes que recibieron loperamida y budesonida

## 7 INTERACCIONES MEDICAMENTOSAS Y OTRAS FORMAS DE INTERACCION

### 7.1 Efecto de otros medicamentos sobre NERLYNX

La Tabla 10 incluye las interacciones medicamentosas que afectan la farmacocinética de neratinib.

Tabla 10: Interacciones medicamentosas que afectan a Neratinib

Agentes reductores del ácido gástrico	
Impacto clínico	El uso concomitante de NERLYNX con un inhibidor de la bomba de protones, un antagonista del receptor H2 o un antiácido puede disminuir la concentración plasmática de neratinib. La disminución del ABC de neratinib puede reducir la actividad de NERLYNX. Lansoprazol (IBP) causó una disminución de la C <sub>máx</sub> de neratinib del 71% y del ABC en un 65% [Ver Farmacología Clínica (12.3)].

IF-2020-77916787-APN-DGA#ANMAT  
Directora Técnica  
Apoderada  
Catalysis Argentina S.A.

NERLYNX®

Neratinib 40 mg

Comprimidos Recubiertos



CATALYSIS  
ARGENTINA

<i>Prevención o manejo</i>	<ul style="list-style-type: none"><li>• IBPs</li></ul>	Evitar el uso concomitante [Ver Posología y Administración (2.3)].
	<ul style="list-style-type: none"><li>• Antagonistas de los receptores H2</li></ul>	Tomar NERLYNX al menos 2 horas antes de la siguiente dosis del antagonista del receptor H2 ó 10 horas después del antagonista del receptor H2 [Ver Posología y Administración (2.3)].
	<ul style="list-style-type: none"><li>• Antiácidos</li></ul>	Separar la toma de la dosis de NERLYNX a 3 horas después de los antiácidos [Ver Posología y Administración (2.3)].
<b>Inhibidores potentes de CYP3A4</b>		
<i>Impacto clínico</i>	<ul style="list-style-type: none"><li>• El uso concomitante de NERLYNX con un inhibidor potente de CYP3A4 (ketoconazol) aumentó la <math>C_{max}</math> de neratinib en un 221% y el ABC en un 381% [Ver Farmacología Clínica (12.3)].</li><li>• El uso concomitante de NERLYNX con otros inhibidores potentes de CYP3A4 puede aumentar las concentraciones de neratinib.</li><li>• El aumento de las concentraciones de neratinib puede aumentar el riesgo de toxicidad.</li></ul>	
<i>Prevención o manejo</i>	Evitar el uso concomitante de NERLYNX con inhibidores potentes de CYP3A4.	
<b>Inhibidores duales moderados de CYP3A4 y P-gp</b>		
<i>Impacto clínico</i>	<ul style="list-style-type: none"><li>• El uso concomitante simulado de NERLYNX con un inhibidor dual moderado de CYP3A4 y P-gp (verapamilo) sugiere que la <math>C_{max}</math> y el ABC de neratinib pueden aumentar en un 203% y 299%, respectivamente [Ver Farmacología Clínica (12.3)].</li><li>• El uso concomitante de NERLYNX con otros inhibidores duales moderados de CYP3A4 y P-gp puede aumentar las concentraciones de neratinib.</li><li>• El aumento de las concentraciones de neratinib puede aumentar el riesgo de toxicidad.</li></ul>	
<i>Prevención o manejo</i>	Evitar el uso concomitante de NERLYNX con otros inhibidores duales moderados de CYP3A4 y P-gp.	
<b>Inductores CYP3A4 fuertes o moderados</b>		
<i>Impacto clínico</i>	<ul style="list-style-type: none"><li>• El uso concomitante de NERLYNX con un inductor potente de CYP3A4 (rifampicina) redujo la <math>C_{max}</math> de neratinib en un 76% y el ABC en un 87% [Ver Farmacología Clínica (12.3)].</li><li>• El uso concomitante de NERLYNX con otros inductores CYP3A4 fuertes o moderados puede disminuir las concentraciones de NERLYNX.</li><li>• La disminución del ABC de neratinib puede reducir la actividad de NERLYNX.</li></ul>	
<i>Prevención o manejo</i>	Evitar el uso concomitante de NERLYNX con inductores CYP3A4 fuertes o moderados.	

ABC=Área Bajo la Curva;  $C_{max}$ =Concentración máxima

Farm. Mendoza P. 11  
N° 2020-77916787-APN-DGA#ANMAT  
Apoderada  
Catalysis Argentina S.A.  
Página 18 de 41

**NERLYNX®**

**Neratinib 40 mg**

**Comprimidos Recubiertos**



**CATALYSIS  
ARGENTINA**

\* Estos ejemplos son una guía y no se consideran una lista completa de todos los medicamentos posibles que pueden ajustarse a esta categoría. El profesional médico debe consultar las referencias apropiadas para obtener información completa.

## **7.2 Efecto de NERLYNX en otros medicamentos**

### Sustratos de glicoproteína P (P-gp)

El uso concomitante de NERLYNX con digoxina, un sustrato de P-gp, aumentó las concentraciones de digoxina [Ver *Farmacología Clínica* (12.3)]. El aumento de las concentraciones de digoxina puede conducir a un mayor riesgo de reacciones adversas, incluida la toxicidad cardíaca. Consultar la información de prescripción de digoxina para conocer las recomendaciones de ajuste de dosis debido a las interacciones farmacológicas. NERLYNX puede inhibir el transporte de otros sustratos de P-gp (por ejemplo, dabigatrán, fexofenadina).

## **8 USO EN POBLACIONES ESPECIALES**

### **8.1 Embarazo**

#### Resumen del riesgo

Basado en los hallazgos de los estudios en animales y en el mecanismo de acción, NERLYNX puede causar daño fetal cuando se administra a una mujer embarazada [Ver *Farmacología Clínica* (12.1)].

No hay datos disponibles en mujeres embarazadas para informar el riesgo asociado a los medicamentos. En estudios de reproducción en animales, la administración de neratinib a conejos hembras preñadas durante la organogénesis causó abortos, muerte embriofetal y anomalías fetales en conejos con exposiciones maternas (ABC) aproximadamente 0.2 veces la exposición en pacientes tratadas a la dosis recomendada (Ver *Datos*). Informar a las mujeres embarazadas sobre el riesgo potencial para el feto.

Se desconocen los antecedentes de riesgo de defectos congénitos importantes y aborto involuntario para la población indicada. Sin embargo, los antecedentes de riesgo de defectos congénitos mayores es del 2% al -4% y de aborto espontáneo es del 15% al 20% de los embarazos clínicamente reconocidos en la población general de los EE. UU.


#### Datos

##### *Datos en animales*

En un estudio de fertilidad y desarrollo embrionario temprano en ratas hembras, se administró neratinib por vía oral durante los 15 días antes del apareamiento y hasta el día 7 de la preñez, lo que no causó toxicidad embrionaria a dosis de hasta 12 mg/kg/día en presencia de toxicidad materna. Una dosis de 12 mg/kg/día en ratas es aproximadamente 0,5 veces la dosis máxima recomendada de 240 mg/día en pacientes en mg/m<sup>2</sup>.

En un estudio de desarrollo embriofetal en ratas, los animales preñados recibieron dosis orales de neratinib de hasta 15 mg/kg/día durante el período de organogénesis. No se observaron efectos sobre el desarrollo embriofetal o la supervivencia del feto. La toxicidad materna fue evidente a 15 mg/kg/día (aproximadamente 0.6 veces el ABC en pacientes que recibieron la dosis máxima recomendada de 240 mg/día).

IF-2020-77916787-APN-DGA#ANMAT

  
Dirección Técnica  
Aprobada  
Catalysis Argentina S.A.  
Página 19 de 41

NERLYNX®

Neratinib 40 mg

Comprimidos Recubiertos



En un estudio de desarrollo embrionario en conejos, los animales preñados recibieron dosis orales de neratinib de hasta 9 mg/kg/día durante el período de organogénesis. La administración de neratinib a dosis  $\geq 6$  mg/kg/día causó toxicidad materna, abortos y muerte embrionaria (aumento de las reabsorciones). La administración de neratinib dio como resultado un aumento en la incidencia de malformaciones fetales externas (cabeza abovedada), tejido blando (dilatación de los ventrículos cerebrales y defectos en los septos interventriculares) y anomalías esqueléticas (fontanelas anteriores deformadas y fontanelas anteriores y/o posteriores agrandadas) a dosis  $\geq 3$  mg/kg/día. El ABC<sub>(0-4)</sub> a 6 mg/kg/día y 9 mg/kg/día en conejos fue aproximadamente 0.5 y 0.8 veces, respectivamente, el ABC en pacientes que recibieron la dosis máxima recomendada de 240 mg/día.

En un estudio de desarrollo peri y posnatal en ratas, la administración oral de neratinib desde el día 7 de gestación hasta el día 20 de lactancia causó toxicidad materna a  $\geq 10$  mg/kg/día (aproximadamente 0.4 veces la dosis máxima recomendada de 240 mg/día en pacientes sobre una base de mg/m<sup>2</sup>) que incluyó la disminución del peso corporal, el aumento de peso corporal y el consumo de alimentos. Se observaron efectos sobre la memoria a largo plazo en la descendencia masculina a dosis maternas  $\geq 5$  mg/kg/día (aproximadamente 0.2 veces la dosis máxima recomendada de 240 mg/día en pacientes sobre una base de mg/m<sup>2</sup>).

## 8.2 Lactancia

### Resumen del riesgo

No hay datos disponibles sobre la presencia de neratinib o sus metabolitos en la leche humana o sus efectos sobre el lactante o en la producción de leche. Debido al potencial de reacciones adversas graves en el tratamiento con NERLYNX en los lactantes amamantados, aconsejar a las mujeres lactantes que no amamenten mientras toman NERLYNX y durante al menos 1 mes después de la última dosis.

## 8.3 Mujeres y varones con potencial reproductivo

### Embarazo

Basado en los estudios en animales, NERLYNX puede causar daño fetal cuando se administra a una mujer embarazada [Ver *Uso en Poblaciones Especiales* (8.1)]. Las mujeres con potencial reproductivo deben hacerse una prueba de embarazo antes de comenzar el tratamiento con NERLYNX.

### Anticoncepción

#### *Mujeres*

Basado en los estudios en animales, NERLYNX puede causar daño fetal cuando se administra a una mujer embarazada [Ver *Uso en Poblaciones Especiales* (8.1)]. Aconsejar a las mujeres con potencial reproductivo que usen métodos anticonceptivos efectivos durante el tratamiento con NERLYNX y durante al menos 1 mes después de la última dosis.

#### *Varones*

Basado en los hallazgos de los estudios de reproducción animal, aconsejar a las pacientes varones con parejas femeninas con potencial reproductivo que utilicen métodos anticonceptivos efectivos durante el tratamiento y durante 3 meses después de la última dosis de NERLYNX [Ver *Uso en Poblaciones Especiales* (8.1)].

Firm. Verónica Padua  
Firma Técnica  
IH-2020-77916787-APN-DGA#ANMAT  
Catalysis Argentina

**NERLYNX®**

**Neratinib 40 mg**

**Comprimidos Recubiertos**



**CATALYSIS  
ARGENTINA**

#### **8.4 Uso pediátrico**

No se ha establecido la seguridad y la eficacia de NERLYNX en pacientes pediátricos.

#### **8.5 Uso geriátrico**

En el estudio ExteNET, en el brazo NERLYNX, 1236 pacientes tenían <65 años, 172 pacientes tenían ≥65 años, de los cuales 25 pacientes tenían 75 años o más. Hubo una mayor frecuencia de interrupciones del tratamiento debido a reacciones adversas en el grupo de edad ≥65 años que en el grupo de edad <65 años; en el brazo de NERLYNX, los porcentajes fueron del 45% en comparación con el 25%, respectivamente, y en el brazo de placebo del 6% y 5%, respectivamente. La incidencia de reacciones adversas graves en el grupo NERLYNX frente al grupo placebo fue del 7% vs. 6% (<65 años) y del 10% vs. 8% (≥65 años). Las reacciones adversas graves más frecuentemente reportadas en el grupo de ≥65 años fueron vómitos (2.3%), diarrea (1.7%), insuficiencia renal (1.7%) y deshidratación (1.2%).

En el estudio NALA, en el brazo NERLYNX más capecitabina, 242 pacientes tenían <65 años, 61 pacientes tenían ≥65 años, de los cuales 12 pacientes tenían 75 años o más. La incidencia de reacciones adversas graves en el grupo de NERLYNX más capecitabina en el grupo de edad ≥65 años fue del 36% y en el grupo de <65 años fue del 34%. Las reacciones adversas graves más frecuentemente reportadas en el grupo de ≥65 años fueron diarrea (16%), daño renal agudo (8%) y deshidratación (7%). No se observaron diferencias generales en la efectividad entre pacientes ≥65 años y pacientes <65 años

#### **8.6 Insuficiencia hepática**

No se recomiendan modificaciones de dosis para pacientes con insuficiencia hepática leve a moderada (Child Pugh A o B). Las pacientes con insuficiencia hepática grave preexistente (Child Pugh Clase C) experimentaron una reducción en la depuración de neratinib y un aumento en la  $C_{máx}$  y el ABC. Reduzca la dosis de NERLYNX en pacientes con insuficiencia hepática grave. [Ver *Posología y Administración* (2.3) y *Farmacología Clínica* (12.3)].

## **10 SOBREDOSIS**

No existe un antídoto específico y se desconoce el beneficio de la hemodiálisis en el tratamiento de la sobredosis de NERLYNX. En caso de sobredosis, se debe suspender la administración y se deben tomar medidas generales de apoyo.

En el contexto del estudio clínico, un número limitado de pacientes informó sobredosis. Las reacciones adversas experimentadas por estos pacientes fueron diarrea, náuseas, vómitos y deshidratación. La frecuencia y la severidad de los trastornos gastrointestinales (diarrea, dolor abdominal, náuseas y vómitos) parecen estar relacionados con la dosis.

Ante la eventualidad de una sobredosificación, concurrir al hospital más cercano o comunicarse con los centros de toxicología:

Hospital de Pediatría Ricardo Gutiérrez: (011) 4962-6666/2247.

Hospital A. Posadas: (011) 4654-6648/4658-7777

IF-2020-77916787-APN-DGA#ANMAT

Firma  
Directora Técnico  
Apoderada  
Catalysis Argentina S.A.  
Página 21 de 41

NERLYNX®

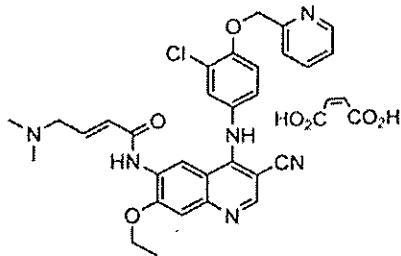
Neratinib 40 mg

Comprimidos Recubiertos



## 11 DESCRIPCIÓN

Los comprimidos recubiertos con película, de liberación inmediata de NERLYNX (neratinib) para administración oral contienen 40 mg de neratinib, equivalente a 48,31 mg de maleato de neratinib. Neratinib es miembro de la clase 4-anilino quinolidina de inhibidores de la proteína quinasa. La fórmula molecular para el maleato de neratinib es  $C_{30}H_{29}ClN_6O_3 \cdot C_4H_4O_4$  y el peso molecular es 673.11 Daltons. El nombre químico es (E)-N-{4-[3-cloro-4-(piridin-2-il metoxi)anilino]-3-ciano-7-etoxiquinolin-6-il}-4-(dimetilamino)buten-2-amida maleato, y su fórmula estructural es:



El maleato de neratinib es un polvo blanquecino a amarillo con pKas de 7.65 y 4.66. La solubilidad del maleato de neratinib aumenta notablemente a medida que neratinib se protona a pH ácido. El maleato de neratinib es escasamente soluble a pH 1.2 (32.90 mg / mL) e insoluble a un pH aproximado de 5.0 ó más (0.08 mg /mL o menos).

Excipientes:

Núcleo del comprimido: dióxido de silicio coloidal, manitol, celulosa microcristalina, crospovidona, povidona, estearato de magnesio y agua purificada.

Recubrimiento: película roja: alcohol polivinílico, dióxido de titanio, polietilenglicol, talco y óxido de hierro rojo.

## 12 FARMACOLOGÍA CLÍNICA

### 12.1 Mecanismo de acción

Neratinib es un inhibidor de la quinasa intracelular que se une irreversiblemente al receptor del factor de crecimiento epidérmico (EGFR, por sus siglas en inglés), HER2 y HER4. *In vitro*, neratinib reduce la autofosforilación de EGFR y HER2, las vías de señalización en cascada de MAPK y AKT, y mostró actividad antitumoral en líneas celulares de carcinoma que expresan EGFR y/o HER2. Los metabolitos humanos de neratinib: M3, M6, M7 y M11 inhibieron la actividad de EGFR, HER2 y HER4 *in vitro*. *In vivo*, la administración oral de neratinib inhibió el crecimiento tumoral en modelos de líneas celulares tumorales xenoinjertadas en ratones que expresan HER2 y EGFR.

### 12.2 Farmacodinamia

#### Electrofisiología cardiaca

El efecto de NERLYNX en el intervalo QTc se evaluó en un estudio cruzado aleatorizado, controlado con placebo y controles positivos, a doble ciego, de dosis única, en 60 sujetos sanos. Al 140% de las exposiciones terapéuticas de NERLYNX, no hubo efectos clínicamente relevantes en el intervalo QTc.

IE-2020-77916787-APN-DGA#ANMAT

Farm. Arg. 2020  
Directora Técnica  
Aprobada  
Catalysis Argentina S.A.  
Página 22 de 41

NERLYNX®

Neratinib 40 mg

Comprimidos Recubiertos



### 12.3 Farmacocinética

Neratinib exhibe un perfil farmacocinético no lineal con un aumento proporcionalmente menor del ABC que el aumento de la dosis diaria en el rango de 40 a 400 mg.

#### Absorción

Las concentraciones máximas de neratinib y sus metabolitos activos principales M3, M6 y M7 se alcanzan en el rango de 2 a 8 horas después de la administración oral.

#### *Efecto de los alimentos*

La evaluación del efecto de los alimentos se realizó en voluntarios sanos que recibieron NERLYNX 240 mg en ayunas y con alimentos ricos en grasas (aproximadamente 55% de grasa, 31% de carbohidratos y 14% de proteínas) o desayuno estándar (aproximadamente 50% de carbohidratos, 35% grasa y 15% de proteína). Una comida rica en grasas aumentó la  $C_{máx}$  y el  $ABC_{inf}$  de neratinib en un 70% (IC 90%: 1.1–2.7) y 120% (IC 90%: 1.4–3.5), respectivamente. Un desayuno estándar aumentó la  $C_{máx}$  y el ABC en un 20% (IC 90%: 0,97 a 1,42) y en un 10% (IC 90%: 1,02 a 1,24), respectivamente [Ver *Posología y Administración* (2.2)].

#### Distribución

En pacientes, después de múltiples dosis de NERLYNX, la media del volumen de distribución aparente (% CV) en estado estacionario ( $V_{ss}/F$ ) fue de 6433 (19%) L. La unión a proteínas en plasma humano de neratinib *in vitro* fue superior al 99% e independiente de la concentración. Neratinib se une predominantemente a la albúmina sérica humana y a la glucoproteína ácida alfa-1 humana.

#### Eliminación

Después de 7 días de dosis orales diarias de 240 mg de NERLYNX en sujetos sanos, la media de la semivida plasmática (% CV) de neratinib, M3, M6 y M7 fue de 14,6 (38%), 21,6 (77%), 13,8 (50 %) y 10.4 (33%) horas, respectivamente. La media de la semivida de eliminación de neratinib varió de 7 a 17 horas después de una dosis oral única en pacientes. Después de múltiples dosis de NERLYNX de 240 mg una vez al día en pacientes con cáncer, la media (% CV) CL / F después de la primera dosis y en estado estacionario (día 21) fue 216 (34%) y 281 (40%) L/hora, respectivamente.

#### *Metabolismo*

Neratinib se metaboliza principalmente en el hígado por CYP3A4 y, en menor medida, por la flavin-mono oxigenasa (FMO).

Después de la administración oral de NERLYNX, neratinib representa el componente más importante en plasma. En estado estacionario después de 240 mg de dosis orales diarias de NERLYNX en un estudio de sujetos sanos (n = 25), las exposiciones sistémicas (ABC) de los metabolitos activos M3, M6, M7 y M11 fueron 15%, 33%, 22% y 4% de la exposición sistémica a neratinib (ABC) respectivamente.

#### *Excreción*

Después de la administración oral de 200 mg (0.83 veces de la dosis recomendada aprobada) de la formulación oral de neratinib radiomarcado, la excreción fecal representó aproximadamente el 97% y la excreción urinaria representó el 1.1% de la dosis total. El 61% de la radioactividad excretada se recuperó dentro de las 96 horas y el 98% se recuperó después de 10 días.

IF-2020-77916787-APN-DGA#ANMAT  
Apoderado  
Catalysis Argentina S.A.



NERLYNX®

Neratinib 40 mg

Comprimidos Recubiertos



### Poblaciones Especiales

La edad, el género, la raza y la función renal no tienen un efecto clínicamente significativo sobre la farmacocinética de neratinib.

#### *Pacientes con insuficiencia hepática*

Neratinib se metaboliza principalmente en el hígado. Se evaluaron dosis únicas de 120 mg de NERLYNX en pacientes no cancerosos con insuficiencia hepática crónica (n = 6 cada uno en Child Pugh Clase A, B y C) y en sujetos sanos (n = 9) con función hepática normal. Las exposiciones a neratinib en las pacientes con Child Pugh Clase A (insuficiencia leve) y Child Pugh Clase B (insuficiencia moderada) fueron similares a las de los voluntarios sanos. Las pacientes con insuficiencia hepática grave (Child Pugh Clase C) tuvieron un aumento de la  $C_{max}$  y el ABC de neratinib en un 173% y 181%, respectivamente, en comparación con los controles de la función hepática normal [Ver *Posología y Administración* (2.3) y *Uso en Poblaciones Especiales* (8.6)]

### Estudios de interacción farmacológica

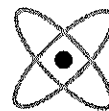
*Agentes reductores de ácido gástrico:* la solubilidad de NERLYNX disminuye al aumentar los valores de pH del tracto gastrointestinal (GI). Los medicamentos que alteran los valores de pH del tracto GI pueden alterar la solubilidad de neratinib y, por lo tanto, su absorción y exposición sistémica. Cuando se administraron múltiples dosis de lansoprazol (30 mg al día), un inhibidor de la bomba de protones, con una única dosis oral de 240 mg de NERLYNX, la  $C_{max}$  y el ABC de neratinib disminuyeron en un 71% y un 65%, respectivamente. Cuando se administró una dosis oral única de 240 mg de NERLYNX 2 horas después de una dosis diaria de 300 mg de ranitidina, un antagonista del receptor H<sub>2</sub>, la  $C_{max}$  y el ABC de neratinib se redujeron en un 57% y 48%, respectivamente. Cuando se administró una dosis oral única de 240 mg de NERLYNX 2 horas antes de la administración de 150 mg de ranitidina dos veces al día (administrado por la mañana y por la noche, aproximadamente con 12 horas de diferencia), la  $C_{max}$  y el ABC de neratinib se redujeron en un 44% y un 32%, respectivamente. [Ver *Posología y Administración* (2.3) e *Interacciones farmacológicas* (7.1)].

*Inhibidores potentes de CYP3A4:* el uso concomitante de ketoconazol (400 mg una vez al día durante 5 días), un inhibidor potente de CYP3A4 y un inhibidor de P-gp, con una única dosis oral de 240 mg de NERLYNX en sujetos sanos (n = 24) incremento la  $C_{max}$  de neratinib en un 221% y ABC en un 381% [Ver *Interacciones Medicamentosas* (7.1)].

*Inhibidores duales moderados de CYP3A4 y P-gp:* las simulaciones que utilizan modelos farmacocinéticos de base fisiológica (PBPK, por sus siglas en inglés) sugirieron que un inhibidor dual moderado de CYP3A4 y P-gp (verapamilo) puede aumentar la  $C_{max}$  y el ABC de neratinib en un 203% y 299%, respectivamente [Ver *Interacciones Medicamentosas* (7.1)].

*Inhibidores moderados de CYP3A4:* las simulaciones con modelos PBPK sugieren que un inhibidor moderado de CYP3A4 (fluconazol) puede aumentar la  $C_{max}$  y el ABC de neratinib en un 30% y 68%, respectivamente.

*Inductores potentes y moderados de CYP3A4:* el uso concomitante de rifampicina, un inductor potente de CYP3A4, con una sola dosis oral de 240 mg de NERLYNX en sujetos sanos (n = 24) redujo la  $C_{max}$  de neratinib en un 76% y el ABC en un 87%. El ABC de los metabolitos activos M6 y M7 también se redujo en un 37-49% comparado con la administración NERLYNX solo. Las simulaciones con modelos PBPK sugirieron que un inductor moderado de CYP3A4 (efavirenz) puede disminuir la  $C_{max}$  y el ABC de neratinib en un 36% y un 52%, respectivamente [Ver *Interacciones Medicamentosas* (7.1)].



*Efecto de NERLYNX sobre los transportadores de P-gp:* el uso concomitante de digoxina (una dosis oral única de 0,5 mg), un sustrato de P-gp, con múltiples dosis orales de NERLYNX 240 mg en sujetos sanos (n = 18) aumentó la media de la  $C_{max}$  de digoxina en 54% y el ABC en 32% [Ver *Interacciones Medicamentosas (7.2)*].

### 13 TOXICOLOGÍA NO CLÍNICA

#### 13.1 Carcinogénesis, mutagénesis, deterioro de la fertilidad

Se realizó un estudio de carcinogenicidad de dos años en ratas a dosis orales de neratinib de 1, 3 y 10 mg/kg/día. Neratinib no fue carcinogénico en ratas machos y hembras a niveles de exposición > 25 veces el ABC en pacientes que recibieron la dosis máxima recomendada de 240 mg/día. Neratinib no fue carcinogénico en un estudio de 26 semanas llevado a cabo en ratones transgénicos Tg.rasH2, cuando se administró diariamente por sonda oral a dosis de hasta 50 mg/kg/día en machos y 125 mg/kg/día en hembras.

Neratinib no fue mutagénico en un Test de AMES *in vitro*) ni clastogénico en un ensayo *in vitro* de aberración cromosómica de linfocitos humanos, o en un ensayo de micronúcleos de médula ósea de rata *in vivo*.

En un estudio de fertilidad en ratas, la administración de neratinib de hasta 12 mg/kg/día (aproximadamente 0,5 veces la dosis máxima recomendada de 240 mg/día en pacientes en una base de mg / m<sup>2</sup>) no causó efectos sobre el apareamiento o la capacidad de las hembras para quedar preñadas. En estudios de toxicidad a dosis repetidas en perros con administración oral diaria de neratinib durante 39 semanas, se observó hipoplasia tubular de los testículos a  $\geq 0.5$  mg/kg/día. Este hallazgo se observó a ABC que eran aproximadamente 0.4 veces el ABC en pacientes tratados a la dosis máxima recomendada de 240 mg.

### 14 ESTUDIOS CLÍNICOS

#### 14.1 Tratamiento adyuvante extendido de cáncer de mama en estadio temprano

La seguridad y la eficacia de NERLYNX fueron investigadas en el estudio ExteNET (NCT00878709), un estudio multicéntrico, aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo de NERLYNX después del tratamiento adyuvante con una terapia basada en trastuzumab en mujeres con cáncer de mama HER2 positivo.

Un total de 2840 pacientes con cáncer de mama HER2 positivo en estadio temprano (Etapa 1 a 3c) dentro de los dos años de completar el tratamiento adyuvante con trastuzumab fueron aleatorizados para recibir NERLYNX (n = 1420) o placebo (n = 1420). La aleatorización se estratificó por los siguientes factores: estado del receptor hormonal, estado ganglionar (0, 1-3 frente a 4 o más ganglios positivos), y si el trastuzumab se administró secuencialmente versus concurrentemente con quimioterapia. NERLYNX 240 mg o placebo se administraron por vía oral una vez al día durante un año. El principal indicador de eficacia fue la supervivencia libre de enfermedad invasiva (iDFS, por sus siglas en inglés) definida como el tiempo entre la fecha de aleatorización hasta la primera aparición de recurrencia invasiva (cáncer de mama local / regional, ipsilateral o contralateral), recurrencia a distancia o muerte por cualquier causa, con 2 años y 28 días de seguimiento.

La demografía de las pacientes y las características del tumor generalmente se equilibraron entre ambos brazos de tratamiento. Las pacientes tenían una mediana de edad de 52 años (rango 23 a 83) y el 12% de las pacientes tenían 65 años o más. La mayoría de las pacientes eran de raza blanca (81%), y la mayoría de las pacientes (99.7%) tenían un estado de rendimiento ECOG de 0 o 1. El cincuenta y siete por ciento (57%) de las pacientes tenían enfermedad positiva para receptores hormonales (definida como ER-positiva y/o PR-positivo), el 24%

Acta IF-2020-77916787-APN-DGA#ANMAT  
Directora Técnica  
Apoderada  
Catalysis Argentina

NERLYNX®

Neratinib 40 mg

Comprimidos Recubiertos



tenía ganglios negativos, el 47% tenía de uno a tres ganglios positivos y el 30% tenía cuatro o más ganglios positivos. El diez por ciento (10%) de las pacientes tenía enfermedad en estadio I, el 41% tenía enfermedad en estadio II y el 31% tenía enfermedad en estadio III. La mayoría de las pacientes (81%) se inscribieron dentro del año posterior a la finalización del tratamiento con trastuzumab. La mediana del tiempo desde el último tratamiento adyuvante con trastuzumab hasta la aleatorización fue de 4,4 meses en el brazo de NERLYNX versus 4,6 meses en el brazo de placebo. La mediana de duración del tratamiento fue de 11,6 meses en el brazo de NERLYNX frente a 11,8 meses en el brazo de placebo.

Los resultados de eficacia del ensayo ExteNET se resumen en la Tabla 11 y la Figura 1.

Tabla 11: Resultados de iDFS de eficacia para la población con Intención de Tratamiento (ITT, por sus siglas en inglés)

Número de eventos/ Total N (%)		iDFS a 24 meses* (% , 95% IC)		HR estratificado† (95% IC)	Valor p‡
NERLYNX	Placebo	NERLYNX	Placebo		
67/1420 (4.7)	106/1420 (7.5)	94.2 (92.6, 95.4)	91.9 (90.2, 93.2)	0.66 (0.49, 0.90)	0.008

IC = intervalo de confianza; HR = razón de riesgo, por sus siglas en inglés; iDFS = Supervivencia libre de enfermedad invasiva

\* Estimación de Kaplan-Meier

† Estratificado por trastuzumab previo (concurrente versus secuencial), estado ganglionar (0-3 ganglios positivos vs. ≥4 ganglios positivos) y estado ER/PR (positivo versus negativo)

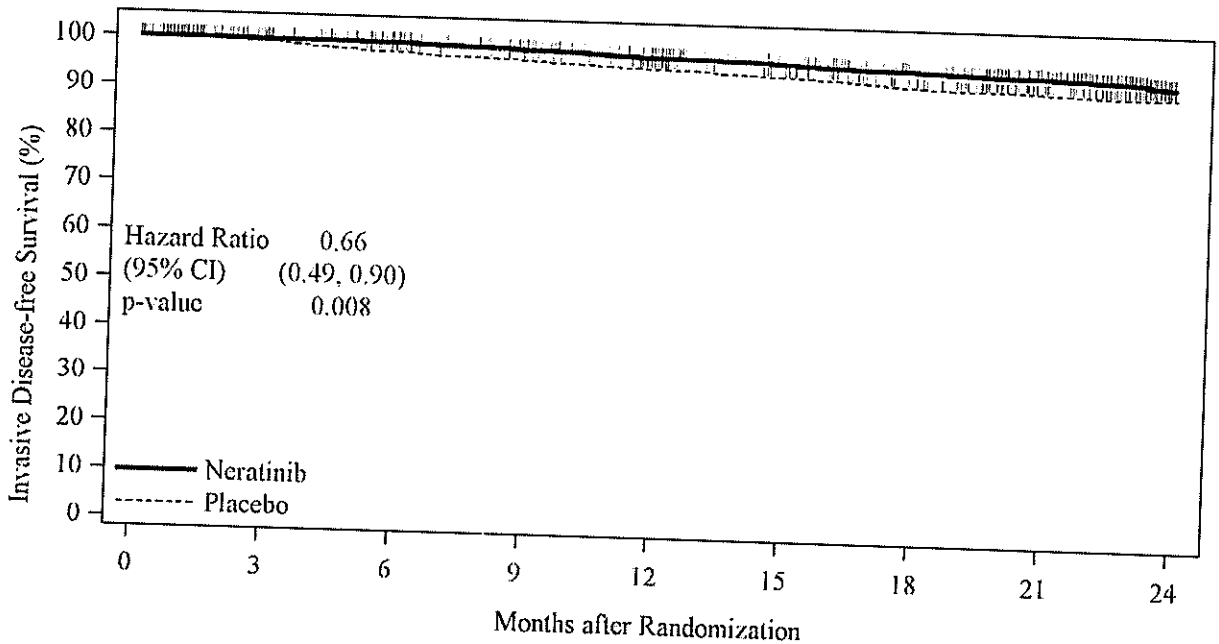
‡ Prueba de log-rank estratificada

IF-2020-7916787-APN-DGA#ANMAT

Autorizado  
Aportado  
Catalysis Argentina S.A.



Figura 1: iDFS en la prueba ExteNET - Población ITT



Number at Risk	0	3	6	9	12	15	18	21	24
Neratinib	1420	1288	1257	1227	1188	1150	1108	1033	662
Placebo	1420	1367	1323	1291	1242	1206	1161	1089	704

CI = intervalo de confianza; HR = razón de riesgo; iDFS = Supervivencia libre de enfermedades invasivas; ITT = intención de tratar

Tabla 12: Análisis de subgrupo

Población	Número de eventos/Total N (%)		iDFS a 24 meses† (% , 95% IC)		HR no estratificado (95% IC)
	NERLYNX	Placebo	NERLYNX	Placebo	
<b>Estado del receptor hormonal</b>					
Positivo	29/816 (3.6)	63/815 (7.7)	95.6 (93.8, 96.9)	91.5 (89.2, 93.3)	0.49 (0.31, 0.75)
Negativo	38/604 (6.3)	43/605 (7.1)	92.2 (89.4, 94.3)	92.4 (89.8, 94.3)	0.93 (0.60, 1.43)
<b>Estado ganglionar</b>					
Negativo	7/335	11/336	97.2	96.5	0.72

Población	Número de eventos/Total N (%)		iDFS a 24 meses† (%, 95% IC)		HR no estratificado (95% IC)
	(2.1)	(3.3)	(94.1, 98.7)	(93.7, 98.0)	
1-3 Ganglios Positivos	31/664 (4.7)	47/664 (7.1)	94.4 (92.2, 96.1)	92.4 (90.0, 94.2)	0.68 (0.43, 1.07)
≥4 Ganglios Positivos	29/421 (6.9)	48/420 (11.4)	91.4 (87.9, 94.0)	87.3 (83.4, 90.2)	0.62 (0.39, 0.97)
<b>Trastuzumab previo</b>					
Concurrente	49/884 (5.5)	66/886 (7.4)	93.2 (91.0, 94.8)	92.0 (89.9, 93.7)	0.80 (0.55, 1.16)
Secuencial	18/536 (3.4)	40/534 (7.5)	95.8 (93.4, 97.3)	91.6 (88.7, 93.8)	0.46 (0.26, 0.78)
<b>Finalización del trastuzumab previo</b>					
≤1 año	58/1152 (5.0)	95/1145 (8.3)	93.8 (92.0, 95.2)	90.9 (89.0, 92.5)	0.63 (0.45, 0.88)
1-2 años	9/262 (3.4)	11/270 (4.1)	95.8 (92.0, 97.8)	95.7 (92.3, 97.6)	0.92 (0.37, 2.22)

IC = intervalo de confianza; HR = razón de riesgo


\* Análisis exploratorios sin ajustar múltiples comparaciones

† Estimación de Kaplan-Meier

Aproximadamente el 75% de las pacientes fueron aceptados nuevamente para un seguimiento extendido más allá de los 24 meses. Las observaciones con datos faltantes fueron censuradas en la última fecha de evaluación. Este análisis exploratorio sugiere que los resultados de iDFS a 5 años son consistentes con los resultados de iDFS a 2 años observados en ExteNET. En el momento del análisis de iDFS, el 2% de las pacientes habían fallecido, y los datos generales de supervivencia eran inmaduros.

#### 14.2 Cáncer de mama Avanzado o metastásico

La seguridad y eficacia de NERLYNX en combinación con capecitabina se estudió en NALA (NCT01808573), un ensayo clínico aleatorizado, multicéntrico y abierto en pacientes (N = 621) con cáncer de mama metastásico HER2 positivo que habían recibido 2 o más regímenes basados en anti-HER2 en el entorno metastásico. La expresión de HER2 se basó en estudios en muestras de tejido archivados en un laboratorio central previo a la inscripción. La positividad de HER2 se definió como una puntuación de inmunohistoquímica (IHC) de HER2 de 3+ o IHC 2+ con hibridación confirmatoria in situ (ISH, por sus siglas en inglés) positiva. El 59% de estos pacientes eran receptores de hormonas positivos (HR +) y el 41% eran receptores de hormonas negativos (HR-); el 69% había recibido dos regímenes previos basados en anti-HER2, el 31% había recibido tres o más regímenes previos basados en anti-HER2, el 81% tenía enfermedad visceral y el 19% tenía solamente enfermedad no visceral. Las pacientes con metástasis cerebrales asintomáticas o estables se incluyeron en el estudio NALA (16%).


 Farm. Verónica...  
 IF-2020-77916787-APN-DGA#ANMAT  
 Catalysis Argentina

NERLYNX®

Neratinib 40 mg

Comprimidos Recubiertos



Las pacientes fueron aleatorizadas (1:1) para recibir NERLYNX 240 mg por vía oral una vez al día en los días 1-21 en combinación con capecitabina 750 mg/m<sup>2</sup> administrados por vía oral dos veces al día, en los días 1-14 por cada ciclo de 21 días (n = 307); o lapatinib 1250 mg por vía oral una vez al día, en los días 1-21 en combinación con capecitabina 1000 mg/m<sup>2</sup> administrados por vía oral dos veces al día en los días 1-14 por cada ciclo de 21 días (n = 314). Las pacientes fueron tratadas hasta la progresión de la enfermedad o toxicidad inaceptable.

Los resultados de eficacia del estudio NALA se resumen en la Tabla 13, Figura 2 y Figura 3.

Tabla 13. Resultados de eficacia – Estudio clínico NALA (Evaluación central)

	NERLYNX + Capecitabina (N=307)	Lapatinib + Capecitabina (N=314)
<b>Supervivencia libre de progresión (PFS)</b>		
Número de eventos (%)	210 (68.4)	223 (71.0)
Mediana de PFS, meses (IC 95%)	5.6 (4.9, 6.9)	5.5 (4.3, 5.6)
HR (IC 95%) *	0.76 (0.63, 0.93)	
valor p †	0.0059	
Tasas de PFS a los 12 meses, % (IC 95%) <sup>α</sup>	29 (23, 35)	15 (10, 20)
Tasas de PFS a los 24 meses, % (IC 95%) ‡, <sup>α</sup>	12 (7, 18)	3 (1, 8)
<b>Sobrevida global (OS)</b>		
Número de eventos (%)	192 (62.5)	218 (69.4)
OS media, meses (IC 95%)	21.0 (17.7, 23.8)	18.7 (15.5, 21.2)
HR (IC 95%) *	0.88 (0.72, 1.07)	
valor p †	0.2086	
<b>Tasa de respuesta objetiva (ORR, por sus siglas en inglés)<sup>§</sup></b>		
ORR, % (IC 95%)	32.8 (27.1, 38.9)	26.7 (21.5, 32.4)
<b>Duración de la respuesta</b>		
Mediana de la duración de la respuesta, meses (IC 95%)	8.5 (5.6, 11.2)	5.6 (4.2, 6.4)

HR = razón de riesgo

\* La razón de riesgo se presenta como NERLYNX más Capecitabina (N + C) frente a Lapatinib más Capecitabina (L + C).

† Prueba de log-rank estratificada

‡ El número total de pacientes que permanecían en el estudio a los 24 meses es 11; con 9 pacientes con N + C y 2 pacientes con L + C.

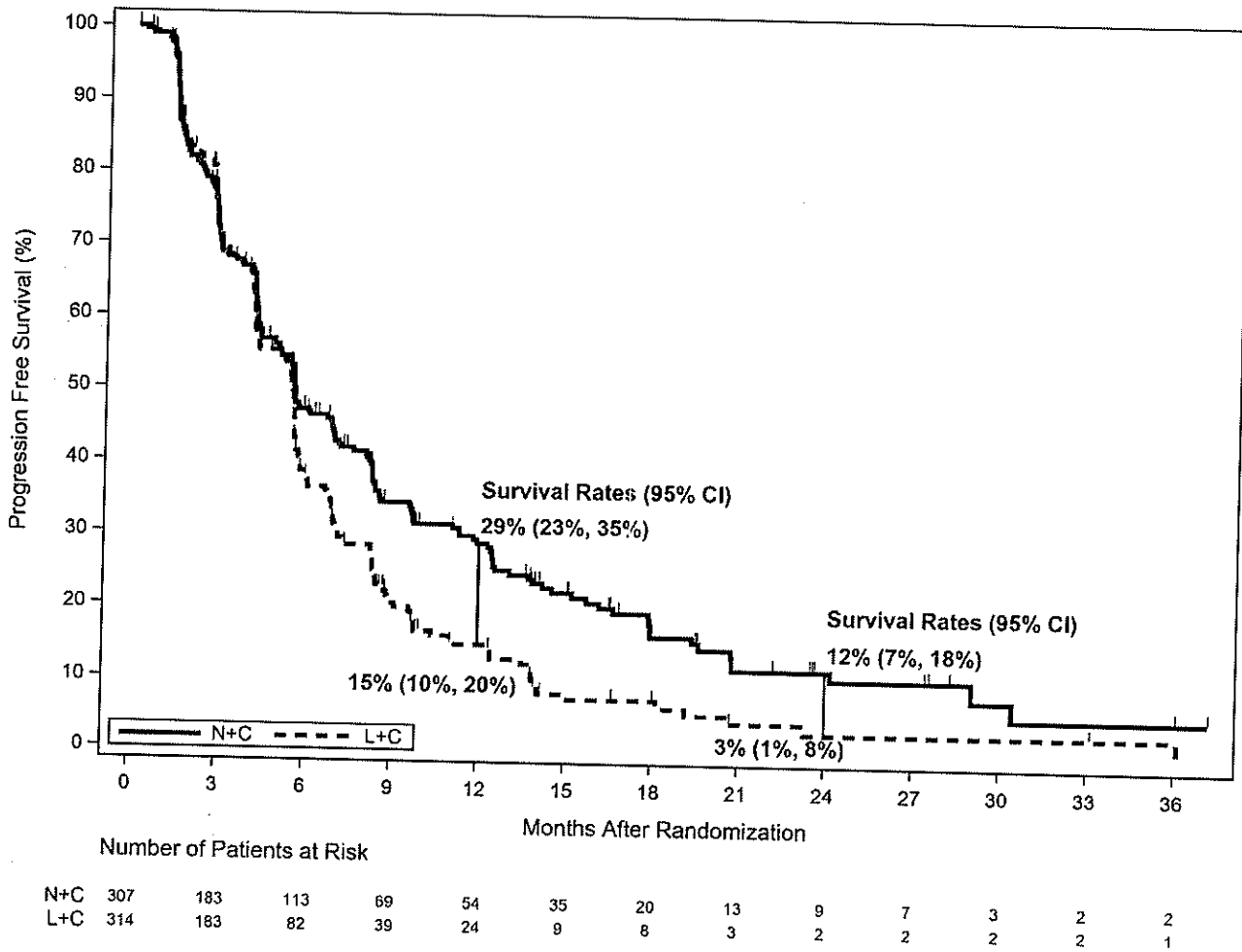
Análisis exploratorio <sup>α</sup>

Franco, Mariana Patricia  
Ejecutiva Técnica  
IF-2020-77916787-APN-DGA#ANMAT  
Catalysis Argentina S.A.



§ ORR confirmada

Figura 2. Sobrevida libre de progresión (Evaluación central - Población ITT)




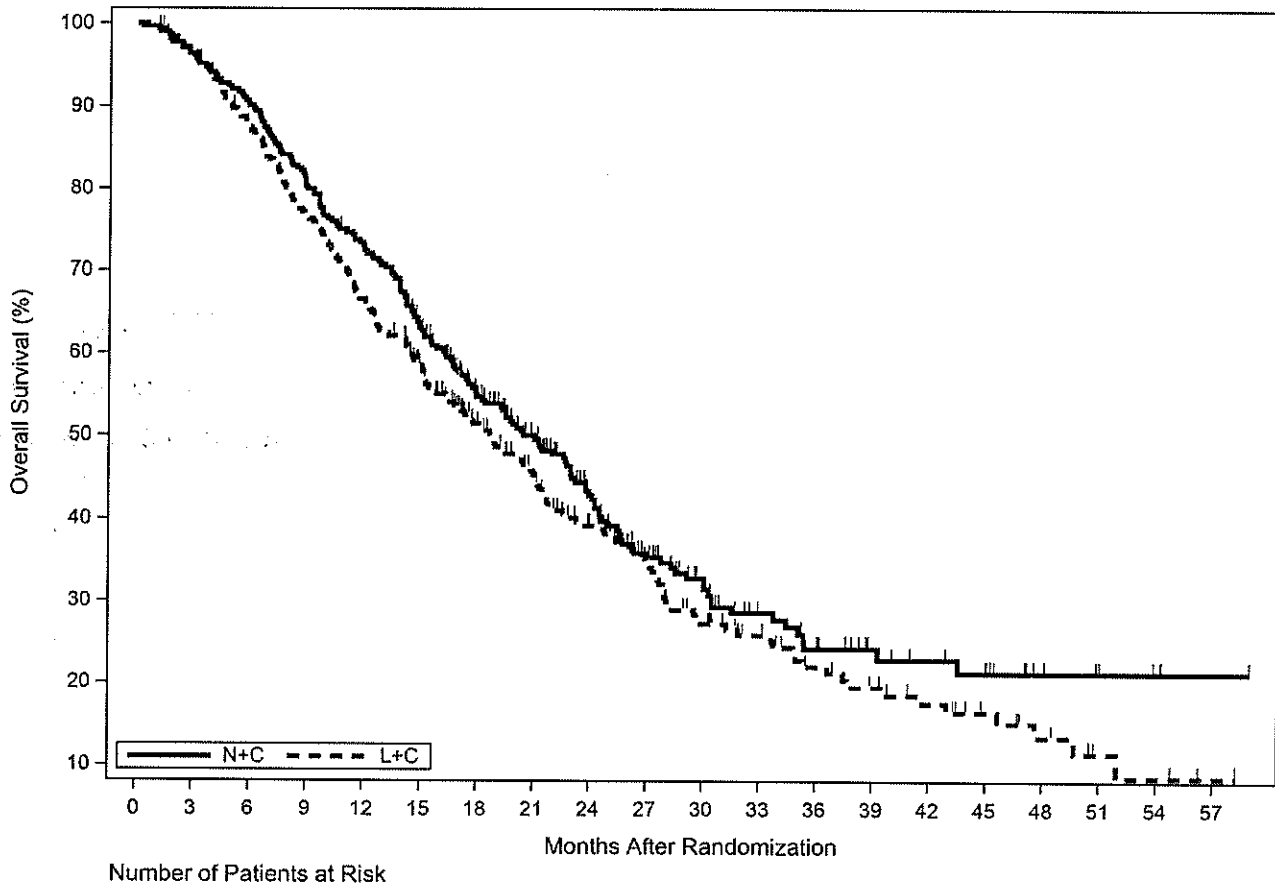
  
 Farm. Verónica Peña  
 Directora Técnica  
 Apoderada  
 IF-2020-77916787-APN-DGA#ANMAT

Figure 3. Sobrevida global (Población ITT)



N+C	307	294	275	244	220	182	142	112	82	64	47	34	28	18	15	13	6	4	2	1
L+C	314	303	273	240	208	170	132	107	84	67	47	36	27	22	17	12	8	4	3	1

Tabla 14. Tasas de sobrevida libre de progresión: análisis de subgrupos <sup>a</sup>

Población	Número de eventos/Total N (%)		Tasas PFS (%) a 12 meses (IC 95%)	
	NERLYNX + Capecitabina	Lapatinib + Capecitabina	NERLYNX + Capecitabina	Lapatinib + Capecitabina
<b>Localización de la enfermedad</b>				
Visceral	181/247 (73.3)	185/253 (73.1)	23 (17, 30)	14 (10, 20)
No Visceral	29/60 (48.3)	38/61 (62.3)	53 (38, 66)	18 (7, 32)
<b>Estado del receptor hormonal</b>				
Positivo	128/181 (70.7)	115/186 (61.8)	27 (19, 34)	23 (15, 31)
Negativo	82/126 (65.1)	108/128 (84.4)	32 (23, 41)	5 (2, 11)



NERLYNX®

Neratinib 40 mg

Comprimidos Recubiertos



Población	Número de eventos/Total N (%)		Tasas PFS (%) a 12 meses (IC 95%)	
<b>Regímenes de anti HER2</b>				
2 regímenes	148/215 (68.8)	151/215 (70.2)	26 (20, 33)	13 (8, 19)
≥3 regímenes	62/92 (67.4)	72/99 (72.7)	34 (24, 45)	19 (11, 29)

α Análisis exploratorio

## 16 PRESENTACION Y CONDICIONES DE ALMACENAMIENTO

Los comprimidos recubiertos con película de NERLYNX 40 mg son rojos, de forma ovalada y grabados con "W104" en un lado y lisos en el otro lado.

NERLYNX está disponible en: Frascos de 180 comprimidos recubiertos

Almacenar a temperatura ambiente controlada, 20°C a 25°C; excursiones permitidas de 15°C a 30°C.

## 17 INFORMACIÓN PARA EL PACIENTE

*Aconsejar al paciente que lea el folleto de Información para el Paciente.*

### Diarrea

- Informar a las pacientes que NERLYNX se ha asociado con diarrea, que puede ser grave en algunos casos.
- Aconsejare a las pacientes que inicien la profilaxis antidiarreica con la primera dosis de NERLYNX.
- Indicar a las pacientes que mantengan 1-2 deposiciones por día y sobre cómo usar los regímenes de tratamiento antidiarreico.
- Aconsejar a las pacientes que informen a su profesional médico de inmediato si se presenta diarrea severa (≥Grado 3) o diarrea asociada con debilidad, mareos o fiebre durante el tratamiento con NERLYNX [Ver *Posología y Administración (2.1)* y *Advertencias y Precauciones (5.1)*].

### Hepatotoxicidad

- Informar a las pacientes que NERLYNX se ha asociado con hepatotoxicidad, que puede ser grave en algunos casos.
- Informe a las pacientes que deben informar los signos y síntomas de disfunción hepática a su profesional médico de inmediato [Ver *Advertencias y Precauciones (5.2)*].

### Toxicidad embriofetal

- Aconsejar a las mujeres que informen a su profesional médico si están embarazadas o si quedan embarazadas. Informar a las pacientes del riesgo para el feto y la posible pérdida del embarazo [Ver *Uso en Poblaciones Especiales (8.1)*].
- Aconsejar a las mujeres con potencial reproductivo que usen métodos anticonceptivos eficaces durante el tratamiento y durante 1 mes después de recibir la última dosis de NERLYNX [Ver *Advertencias y Precauciones (5.3)* y *Uso en Poblaciones Especiales (8.1, 8.3)*].

IF-2020-77916787-APN-DGA#ANMAT

Directora  
Apoderada  
Catalysis Argentina S.A.

NERLYNX®

Neratinib 40 mg

Comprimidos Recubiertos



- aconsejar a las mujeres en período de lactancia que no amamenten durante el tratamiento con NERLYNX y durante al menos 1 mes después de la última dosis [Ver *Uso en Poblaciones Especiales* (8.2)].

#### Interacciones medicamentosas

- NERLYNX puede interactuar con muchos medicamentos; por lo tanto, aconsejar a las pacientes que informen a su profesional médico sobre el uso de cualquier otro medicamento formulado o sin fórmula o productos a base de plantas [Ver *Posología y Administración* (2.3) y *Farmacología Clínica* (12.3)].
- NERLYNX puede interactuar con los agentes reductores de ácido gástrico. Aconsejar a las pacientes que eviten el uso concomitante de inhibidores de la bomba de protones. Cuando las pacientes requieran agentes reductores de ácido gástrico, use un antagonista del receptor H2 o un antiácido. Advertir a las pacientes de separar la dosis de NERLYNX por 3 horas después de tomar el medicamento antiácido y que tomen NERLYNX al menos 2 horas antes o 10 horas después de un antagonista del receptor H2 [Ver *Posología y Administración* (2.3) e *Interacciones farmacológicas* (7.1)].
- NERLYNX puede interactuar con el pomelo. Aconseje a las pacientes que eviten tomar NERLYNX con productos que contengan pomelo [Ver *Interacciones Medicamentosas* (7.1)].

#### Posología y Administración

- Indicar a las pacientes que tomen NERLYNX con alimentos aproximadamente a la misma hora cada día y consecutivamente durante un año.
- Si un paciente omite una dosis, indicar al paciente que no reemplace la dosis omitida y que reanude NERLYNX con la siguiente dosis diaria programada [Ver *Posología y Administración* (2.2)].

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

Certificado N° 59.040

Titular del certificado: Pint Pharma International S.A.

Elaborado por: Excella GmbH & Co. Kg. Nurnberger Strasse 12. Feucht, Bayern 90537. República Federal de Alemania.

Importado y distribuido por: Catalysis Argentina S.A. – Santa Rosa 3803/07, Florida, Vicente López, Pcia. Bs. As., Argentina. Teléfonos: 5290-6731/51 - 4730-2539 – 4761-1011

Director Técnico: Verónica Padin. Farmacéutica MN: 14.702

Firma Verónica Padin  
Directora Técnica  
Catalysis Argentina S.A.  
IF-2020-77916787-APN-DGA#ANMAT



República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional  
2020 - Año del General Manuel Belgrano

**Hoja Adicional de Firmas**  
**Anexo**

**Número:**

**Referencia:** EX-2020-73841247 PROSP

---

El documento fue importado por el sistema GEDO con un total de 28 pagina/s.

Digitally signed by Gestion Documental Electronica  
Date: 2020.11.24 09:42:45 -03:00

Digitally signed by Gestion Documental  
Electronica  
Date: 2020.11.24 09:42:45 -03:00



NERLYNX®

Neratinib 40 mg

Comprimidos Recubiertos



### INFORMACIÓN PARA EL PACIENTE

NERLYNX®

(neratinib)

Comprimidos recubiertos

#### ¿Cuál es la información más importante que debo saber sobre NERLYNX?

**NERLYNX puede causar efectos secundarios graves, que incluyen:**

- **Diarrea.** La diarrea es un efecto secundario común de NERLYNX, que también puede ser grave. Usted puede perder demasiadas sales y líquidos corporales y deshidratarse. Cuando comience a tomar NERLYNX, su profesional médico debe recetarle el medicamento loperamida durante los primeros 2 meses (56 días) de tratamiento con NERLYNX y luego según sea necesario. Asegúrese de que su profesional médico le recete antidiarreicos con NERLYNX. Los antidiarreicos deben iniciarse con la primera dosis de NERLYNX. Para ayudar a prevenir o reducir la diarrea:
  - Debe comenzar a tomar loperamida con su primera dosis de NERLYNX.
  - Siga tomando loperamida durante los primeros 2 meses (56 días) de tratamiento con NERLYNX y luego según sea necesario. Su profesional médico le dirá exactamente cuánto y con qué frecuencia debe tomar este medicamento.
  - Su profesional médico también puede necesitar darle otros medicamentos para controlar la diarrea cuando comience el tratamiento con NERLYNX. Siga las instrucciones de su profesional médico sobre cómo usar estos medicamentos antidiarreicos.
  - Siempre tome antidiarreicos exactamente como le indique su profesional médico.
  - Mientras toma antidiarreicos, usted y su profesional médico deben tratar de mantener la cantidad de deposiciones en 1 o 2 evacuaciones por día.
  - Informe a su profesional médico si tiene más de 2 evacuaciones intestinales en 1 día o si tiene diarrea que no desaparece.
  - Llame a su profesional médico de inmediato, según las instrucciones, si tiene diarrea grave o si tiene diarrea junto con debilidad, mareos o fiebre.
  - Después de 2 meses (56 días) de tratamiento con NERLYNX, siga las instrucciones de su profesional médico acerca de tomar loperamida según sea necesario para controlar la diarrea.

Su profesional médico puede cambiar su dosis de NERLYNX, suspender temporal o completamente NERLYNX si es necesario para controlar su diarrea.

Ver "¿Cuáles son los posibles efectos secundarios de NERLYNX?" para mayor información sobre efectos secundarios.

#### ¿Qué es NERLYNX?

- NERLYNX es un medicamento formulado que se usa solo para tratar a adultos con cáncer de mama positivo para el receptor 2 del factor de crecimiento epidérmico humano (HER2) en estadio temprano y que han sido tratados previamente con terapia basada en trastuzumab.
- NERLYNX también se usa con un medicamento llamado capecitabina para tratar a adultos con cáncer de seno HER2 positivo que se ha diseminado a otras partes del cuerpo (metastásico) y que han recibido 2 o más medicamentos de terapia anti-HER2 para cáncer de mama metastásico.

No se sabe si NERLYNX es seguro y eficaz en niños.

**Antes de tomar NERLYNX, informe a su profesional médico sobre su condición médica completa, incluso si:**

- Tiene problemas hepáticos. Es posible que necesite una dosis más baja de NERLYNX.
- Está embarazada o planea quedar embarazada NERLYNX puede dañar a su bebé nonato. Si eres una mujer que puede quedar embarazada:

IF-2020-77916787-APN-DGA#ANMAT

Directora Técnica  
Apostado  
Catalysis Argentina S.A.

**NERLYNX®**

**Neratinib 40 mg**

**Comprimidos Recubiertos**



- Su profesional médico debe hacer una prueba de embarazo antes de comenzar a tomar NERLYNX.
- Debe usar un método anticonceptivo eficaz (anticoncepción) durante el tratamiento y durante al menos 1 mes después de su última dosis de NERLYNX.
- Hable con su profesional médico sobre los métodos anticonceptivos que puede usar durante este tiempo.
- Informe a su profesional médico de inmediato si queda embarazada durante el tratamiento con NERLYNX.
- Los varones con parejas femeninas que pueden quedar embarazadas deben usar un método anticonceptivo eficaz durante el tratamiento y durante 3 meses después de la última dosis de NERLYNX.
- Está amamantando o planea amamantar. No se sabe si NERLYNX pasa a la leche materna. No amamante durante el tratamiento y durante al menos 1 mes después de su última dosis de NERLYNX.

**Informe a su profesional médico acerca de todos los medicamentos que toma, incluidos los medicamentos formulados y de venta libre, las vitaminas y los suplementos herbales. Informe especialmente a su profesional médico si toma medicamentos utilizados para disminuir el ácido estomacal, llamados inhibidores de la bomba de protones o IBP. Debe evitar tomar estos medicamentos durante el tratamiento con NERLYNX.**

#### **¿Cómo debo tomar NERLYNX?**

- Tome NERLYNX exactamente como su profesional médico le indique que lo tome.
- Su profesional médico puede cambiar su dosis de NERLYNX si es necesario.
- Tome NERLYNX con alimentos.
- Tome NERLYNX aproximadamente a la misma hora cada día.
- Trague los comprimidos NERLYNX enteros. No mastique, triture ni divida los comprimidos NERLYNX.
- Si toma un medicamento antiácido, tome NERLYNX 3 horas después del medicamento antiácido.
- Si toma un reductor de ácido (bloqueante del receptor H2), NERLYNX debe tomarse al menos 2 horas antes ó 10 horas después de tomar estos medicamentos.
- NERLYNX generalmente se toma durante 1 año.
- Si olvida una dosis de NERLYNX, omita esa dosis y tome la siguiente dosis a la hora programada.
- Si toma demasiado NERLYNX, llame a su profesional médico de inmediato o vaya a la sala de emergencias del hospital más cercano.

#### **¿Qué debo evitar mientras tomo NERLYNX?**

Debe evitar comer productos que contengan pomelo durante el tratamiento con NERLYNX.

Fern Verónica Padua  
Directora Técnica  
Catalysis Argentina  
IF-2020-77916787-APN-DGA#ANMAT

NERLYNX®

Neratinib 40 mg

Comprimidos Recubiertos



**¿Cuáles son los posibles efectos secundarios de NERLYNX?**

**NERLYNX puede causar efectos secundarios graves, que incluyen:**

**Ver "¿Cuál es la información más importante que debo saber sobre NERLYNX?"**

• **Problemas hepáticos.** Los cambios en las pruebas de función hepática son comunes con NERLYNX. Su profesional médico debe realizar análisis de sangre antes de comenzar el tratamiento, mensualmente durante los primeros 3 meses y luego cada 3 meses según sea necesario durante el tratamiento con NERLYNX. Su profesional médico suspenderá el tratamiento con NERLYNX si sus pruebas hepáticas muestran problemas graves. Llame a su profesional médico de inmediato si presenta alguno de los siguientes signos o síntomas de problemas hepáticos:

- Cansancio
- Náusea
- Vómito
- Dolor en el área superior derecha del estómago (abdomen)
- Fiebre
- Erupción
- Picazón
- Color amarillento de su piel o del blanco de sus ojos

**Los efectos secundarios más frecuentes de NERLYNX cuando se usa solo incluyen:**

- Diarrea
- Náusea
- Dolor en el área del estómago (abdomen)
- Cansancio
- Vómito
- Prurito
- Boca seca o inflamada, o llagas en la boca
- Disminución del apetito
- Espasmos musculares
- Malestar estomacal
- Problemas en las uñas, incluido el cambio de color
- Piel seca
- Hinchazón en el área del estómago
- Hemorragia nasal
- Pérdida de peso
- Infección del tracto urinario

**Los efectos secundarios más comunes de NERLYNX cuando se usa con capecitabina incluyen:**

- Diarrea
- Náusea
- Vómito
- Disminución del apetito
- Estreñimiento
- Cansancio/debilidad
- Pérdida de peso
- Mareo
- Dolor de espalda
- Dolor de articulaciones
- Infección del tracto urinario
- Infección del tracto respiratorio superior
- Inflamación en el área del estómago
- Problemas renales
- Espasmos musculares

Estos no son todos los posibles efectos secundarios de NERLYNX. Para obtener más información, consulte a su médico. Informe a su médico si tiene algún efecto secundario que le moleste o que no desaparezca. Llame a su médico para obtener asesoramiento médico sobre los efectos secundarios.

**Para informar sobre SOSPECHAS DE REACCIONES ADVERSAS, contacte a Catalysis Argentina S.A**  
**consultas@catalysisargentina.com.ar**

**Línea Gratuita: 0-800-777-7468. Línea Farmacovigilancia: (11) 5160 2777 ó**

**<http://www.anmat.gov.ar/farmacovigilancia/Notificar.asp> o llamar a ANMAT Responde 0800-333-1234**

**¿Cómo debo conservar NERLYNX?**

• Conserve NERLYNX a temperatura ambiente entre 20°C a 25°C, con excursiones permitidas a 15°C – 30°C

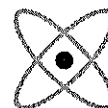
**Mantenga NERLYNX y todos los medicamentos fuera del alcance de los niños**

2020-77916787-APN-DGA#ANMAT  
Directora Técnica  
Apoderada  
Catalysis Argentina S.A.  
Página 37 de 41

**NERLYNX®**

**Neratinib 40 mg**

**Comprimidos Recubiertos**



**CATALYSIS  
ARGENTINA**

**Información General sobre el uso seguro y eficaz de NERLYNX**

No use NERLYNX para una condición para la cual no está indicado. No ofrezca NERLYNX a otras personas, incluso si tienen los mismos síntomas que usted dado que podría causarles daño. Puede consultar a su médico acerca de más información sobre NERLYNX.

**¿Cuáles son los ingredientes de NERLYNX?**

**Principio activo:** neratinib

**Excipientes:** Núcleo del comprimido: dióxido de silicio coloidal, manitol, celulosa microcristalina, crospovidona, povidona, estearato de magnesio y agua purificada. Recubrimiento: película roja: alcohol polivinílico, dióxido de titanio, polietilenglicol, talco y óxido de hierro rojo.

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


Certificado N° 59.040

Titular del certificado: Pint Pharma International S.A.

Elaborado por: Excella GmbH & Co. Kg. Nurnberger Strasse 12. Feucht, Bayern 90537. República Federal de Alemania.

Importado y distribuido por: Catalysis Argentina S.A. – Santa Rosa 3803/07, Florida, Vicente López, Pcia. Bs. As., Argentina. Teléfonos: 5290-6731/51 - 4730-2539 – 4761-1011

Directora Técnica: Verónica Padin. Farmacéutica MN14.702

  
Farm. Verónica Padin  
Directora Técnica  
IF-2020-77916787-APN-DGA#ANMAT  
Catalysis Argentina S.A.



República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional  
2020 - Año del General Manuel Belgrano

**Hoja Adicional de Firmas**  
**Anexo**

**Número:**

**Referencia:** EX-2020-73841247 INF PAC

---

El documento fue importado por el sistema GEDO con un total de 4 pagina/s.

Digitally signed by Gestion Documental Electronica  
Date: 2020.11.24 09:42:28 -03:00

Digitally signed by Gestion Documental  
Electronica  
Date: 2020.11.24 09:42:28 -03:00