

Nianeb® Neratinib 40 mg

Comprimidos recubiertos

Vía de administración: Oral

Venta bajo receta archivada
Industria Argentina

FÓRMULA CUALI-CUANTITATIVA

Cada comprimido recubierto de **Nianeb®** contiene:

Neratinib (como neratinib maleato)	40 mg
Crospovidona (tipo A)	6,22 mg
Povidona K25	5,71 mg
Celulosa microcristalina (PH101)	13,78 mg
Dióxido de silicio coloidal	2,29 mg
Manitol granular (M200)	36,19 mg
Estearato de magnesio	2,50 mg
Alcohol polivinílico	1,60 mg
Dióxido de titanio	0,99 mg
Talco	0,59 mg
Polietilenglicol	0,81 mg
Rojo 30 óxido férrico	0,008 mg

ACCIÓN TERAPÉUTICA

Agentes antineoplásicos, inhibidores de la proteína quinasas.

Código ATC: L01EH02

INDICACIONES

Nianeb® está indicado en adultos para el tratamiento adyuvante extendido de cáncer de mama en estadio inicial con receptor hormonal positivo y sobreexpresión/amplificación de HER2, que hayan finalizado el tratamiento adyuvante a base de trastuzumab hace menos de un año.

CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS/PROPIEDADES

Mecanismo de acción

El neratinib es un inhibidor irreversible de la tirosina quinasa (TKI, por sus siglas en inglés) del homólogo del oncogén viral de la leucemia paneritroblástica (ERBB) que bloquea la transducción de la señal del factor de crecimiento mitógeno mediante una unión covalente de alta afinidad al sitio de unión del ATP de 3 receptores del factor de crecimiento epidérmico (EGFR, por sus siglas en inglés): EGFR (codificado por ERBB1), HER2 (codificado por ERBB2) y HER4 (codificado por ERBB4) o sus heterodímeros activos con HER3 (codificado por ERBB3). El resultado es una inhibición mantenida de estas vías que favorecen el crecimiento en los cánceres de mama con amplificación o sobreexpresión de HER2 o con mutaciones de HER2. El neratinib se une al receptor HER2, reduce la autofosforilación de EGFR y HER2 y las vías de señalización posteriores de MAPK y AKT e inhibe con gran potencia la proliferación de las células tumorales *in vitro*. El neratinib inhibió estirpes celulares de carcinoma que expresaban EGFR y/o HER2 con una IC₅₀ celular inferior a 100 nM.

Farmacocinética

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 concentración máxima (C_{max}) y el área bajo la curva (AUC) alrededor de un 17 % y un 23 %, respectivamente, comparado con la administración en ayunas. Una dosis oral única de 240 mg de neratinib tomada con una comida rica en grasas aumentó tanto la C_{max} como el AUC un 100 %, aproximadamente. En un estudio de balance de masa, la recuperación total (excreción urinaria y fecal) de neratinib y metabolitos intactos demuestra que la fracción absorbida por neratinib es de al menos 10% y probablemente de más del 20%. Además, las predicciones basadas en modelos sugirieron una fracción global absorbida del intestino (fa) del 26%.

La solubilidad *in vitro* de neratinib es dependiente del pH. Los tratamientos que aumentan el pH gastrointestinal pueden disminuir la absorción de neratinib, disminuyendo así la exposición sistémica.

Distribución

La unión de neratinib a las proteínas plasmáticas humanas, incluida la unión covalente a la albúmina sérica humana (ASH), fue superior al 98 % e independiente de la concentración de neratinib analizada. Neratinib se unió de forma principal a la ASH y a la alfa-1 glucoproteína ácida humana (AAG). La unión del metabolito principal M6 (M6) a las proteínas plasmáticas humanas fue superior al 99% e independiente de las concentraciones de M6 probadas.

Los estudios *in vitro* demostraron que neratinib es un sustrato de la glucoproteína P (gp-P) y BCRP. Los estudios *in vitro* demostraron que neratinib y su metabolito principal M6 no son sustratos de los transportadores de absorción hepática OATP1B1 * 1a y OATP1B3 a concentración clínica relevante.

Metabolismo

Neratinib se metaboliza de forma principal en los microsomas hepáticos por la CYP3A4 y, en menor medida, por la flavonooxigenasa (FMO).

El perfil preliminar de metabolitos en plasma humano indica que, tras la administración oral, neratinib experimenta metabolismo oxidativo a través de la CYP3A4. Los metabolitos circulantes son N-óxido de piridina de neratinib (M3), N-desmetil-neratinib (M6), N-óxido de dimetilamina de neratinib (M7) y trazas de N-óxido de hidroxil-neratinib y bis-N-óxido de neratinib (M11). Neratinib es el componente más importante en el plasma y entre los metabolitos circulantes (M2, M3, M6, M7 y M11) ninguno es superior al 8% de la exposición total de neratinib más metabolito tras la administración oral de neratinib. Se mostró que los metabolitos M3, M6, M7 y M11 del neratinib tenían potencias similares a la de neratinib en análisis enzimáticos *in vitro* (análisis de unión) o en análisis celulares frente a células que expresan ERBB1, ERBB2 (HER2) y ERBB4. Basado en exposiciones en estado estacionario, neratinib

proporciona la mayor parte de la actividad farmacológica (73%), con un 20% proporcionado por la exposición a M6, un 6% proporcionado por M3 y una contribución insignificante (<1%) de M7 y M11 del AUC.

Eliminación

Tras la administración de dosis únicas de neratinib, la vida media 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 240 mg de neratinib en solución oral, el 95,5 % de la dosis administrada se recuperó en heces y el 0,96 % en la orina, respectivamente.

La excreción fue rápida y completa, con la mayor parte de la dosis recuperada en las heces dentro de las 48 horas y el 96,5% de la radioactividad total recuperada en las heces al cabo de 8 días.

Neratinib inalterado fue la especie más abundante en las heces, representando el 62,1% de la dosis total recuperada en heces. Los metabolitos más abundantes en las heces fueron M6 (19,7% de la dosis administrada), seguidos de M2, M3 y M7, todos por debajo del 10% de la dosis administrada.

Poblaciones especiales

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

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

POSOLOGÍA Y MODO DE ADMINISTRACIÓN

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

Posología

La dosis recomendada de **Nianeb®** es de 240 mg (seis comprimidos de 40 mg) por vía oral una vez al día, de forma ininterrumpida durante un año. **Nianeb®** 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 dosis de **Nianeb®** por reacciones adversas

Se recomienda modificar la dosis de **Nianeb®** 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 siguientes tablas. La administración de **Nianeb®** se debe suspender en pacientes que:

- No recuperen el Grado 0 o 1 de la toxicidad relacionada con el tratamiento.
- Experimenten una toxicidad que dé lugar a un retraso del tratamiento superior a 3 semanas.
- No toleren la 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 inaceptable, reacciones adversas de Grado 2 persistentes, etc.).

MODIFICACIÓN DE LA DOSIS DE NIANEB® POR REACCIONES ADVERSAS	
Nivel de dosis	Dosis de Nianeb®
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

MODIFICACIÓN DE LA DOSIS DE NIANEB® Y TRATAMIENTO DE LAS TOXICIDADES GENERALES*

Grado de toxicidad**	Acción
Grado 3	Suspender Nianeb® hasta la recuperación a un Grado \leq 1 o a la situación basal en las 3 semanas siguientes a la interrupción del tratamiento. A continuación, reanudar Nianeb® en el nivel de dosis inmediatamente inferior. Si la toxicidad de Grado 3 no mejora en 3 semanas, suspender Nianeb® de manera permanente.
Grado 4	Suspender Nianeb® de manera permanente.

* Ver tablas para el tratamiento de la diarrea y la toxicidad hepática.

** Según CTCAE v4.0.

Modificación de dosis de **Nianeb®** por 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 **Nianeb®**. En la siguiente tabla se presentan las directrices para ajustar la dosis de **Nianeb®** en caso de diarrea.

MODIFICACIÓN DE LA DOSIS DE NIANEB® POR DIARREA	
Grado de diarrea*	Acción
Grado 1 (aumento de < 4 deposiciones al día con respecto a la situación basal)	<ul style="list-style-type: none">• Ajuste del tratamiento antidiarreico.• Cambios en la dieta.• Se debe mantener una ingesta de líquidos de aproximadamente 2 l/día para evitar la deshidratación.
Grado 2 (aumento de 4-6 deposiciones al día con respecto a la situación basal durante < 5 días)	<ul style="list-style-type: none">• Una vez que el acontecimiento mejoró hasta un Grado \leq 1 o hasta la situación basal, se considerará la reanudación de la profilaxis antidiarreica, si procede, con cada administración posterior de Nianeb®.
Grado 3 (aumento de \geq 7 deposiciones al día con respecto a la situación basal; (incontinencia; hospitalización indicada; limitación de las actividades cotidianas de cuidados personales) durante \leq 2 días)	<ul style="list-style-type: none">• Interrupción del tratamiento con Nianeb®.• Cambios en la dieta.• Se debe mantener una ingesta de líquidos de aproximadamente 2 l/día para evitar la deshidratación.• Si la diarrea mejora a un Grado \leq 1 en una semana o menos, se reanuda el tratamiento con Nianeb® a la misma dosis.
Cualquier grado (con signos de complicación) †	<ul style="list-style-type: none">• Interrupción del tratamiento con Nianeb®.• Cambios en la dieta.• Se debe mantener una ingesta de líquidos de aproximadamente 2 l/día para evitar la deshidratación.• Si la diarrea mejora a un Grado \leq 1 en una semana o menos, se reanuda el tratamiento con Nianeb® a la misma dosis.
Grado 2 (de 5 días o más de duración)‡	
Grado 3 (de 2 días a 3 semanas de duración)‡	

- Si la diarrea mejora a un Grado ≤ 1 en más de una semana, se reanuda el tratamiento con **Niane**®**** a una dosis reducida (ver tabla). Modificación de la dosis de **Niane**®**** por reacciones adversas).
- Una vez que el acontecimiento mejore hasta un Grado ≤ 1 o hasta la situación basal, se considerará, si procede, la reanudación de la profilaxis anti-diarreica con cada administración posterior de **Niane**®****.
- Si la diarrea de Grado 3 persiste más de 3 semanas, se suspenderá el tratamiento con **Niane**®**** de manera permanente.

Grado 4 (consecuencias potencialmente mortales; intervención urgente indicada)	Suspensión de manera permanente del tratamiento con Niane® .
Reparación de diarrea de Grado 2 o superior (con 120 mg al día).	Suspensión de manera permanente del tratamiento con Niane® .

* 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

Modificación de dosis de **Niane**®**** por toxicidad hepática

En la siguiente tabla se muestran las directrices para el ajuste de la dosis de **Niane**®**** en caso de toxicidad hepática.

MODIFICACIÓN DE LA DOSIS DE NIANEB® POR HEPATOTOXICIDAD

Grado de hepatotoxicidad**	Acción
ALT de Grado 3 (> 5-20 x LSN) o Bilirrubina de Grado 3 (> 3-10 x LSN)	<ul style="list-style-type: none"> • Interrumpir Niane® hasta recuperar Grado ≤ 1 • Evaluar causas alternativas • Reanudar Niane® con el nivel de dosis inmediatamente inferior si se logra la mejoría a un Grado ≤ 1 en menos de 3 semanas. Si se repite la elevación de la ALT o la bilirrubina de Grado 3 a pesar de haber reducido la dosis, suspender de manera permanente la administración de Niane®. • Si la hepatotoxicidad de Grado 3 persiste durante más de 3 semanas, suspender de manera permanente la administración de Niane®.
ALT de Grado 4 (> 20 x LSN) o Bilirrubina de Grado 4 (> 10 x LSN)	<ul style="list-style-type: none"> • Suspender de manera permanente la administración de Niane®. • Evaluar causas alternativas

LSN = límite superior normal; ALT = alanina aminotransferasa

** Según los CTCAE v4.0

Dosis olvidadas

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

Pomelo y granada

No se recomienda la administración concomitante de neratinib con pomelo o granada / jugo de pomelo o de granada.

Uso de inhibidores de la CYP3A4/gp-P

Si no se puede evitar el uso del inhibidor, se reducirá la dosis de **Niane**®****:

- a 40 mg (un comprimido de 40 mg) una vez al día si se trata de un inhibidor potente de la CYP3A4/gp-P.
- a 40 mg (un comprimido de 40 mg) una vez al día si se trata de un inhibidor moderado de la CYP3A4/gp-P. Si se tolera bien, se aumentará a 80 mg al día (2 comprimidos de 40 mg) durante al menos 1 semana, luego a 120 mg al día (3 comprimidos de 40 mg) durante al menos 1 semana y a 160 mg como dosis diaria máxima. El paciente debe ser monitorizado cuidadosamente, especialmente los efectos GI incluyendo diarrea y hepatotoxicidad. Después de suspender la administración del inhibidor potente o moderado de la CYP3A4/gp-P, se reanudará la dosis previa de **Niane**®**** 240 mg.

Antagonistas de los receptores H2 y antiácidos

Si se usan antagonistas del receptor H2, **Niane**®**** se debe tomar al menos 2 horas antes o 10 horas después de la ingesta del antagonista del receptor H2. Se debe espaciar la dosis de **Niane**®**** y la del antiácido al menos 3 horas.

Poblabones especiales

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).

Pacientes de edad avanzada

No se requiere ajuste de 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

Niane®**** es para uso por vía oral. Los comprimidos se deben tragar enteros, preferiblemente con agua, sin triturarlos ni disolverlos. Los comprimidos se tomarán con alimentos, preferiblemente por la mañana.

CONTRAINDICACIONES

- Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes.
- Administración conjunta de los siguientes medicamentos que son inductores potentes de la isoforma CYP3A4 del citocromo P450 o de la glucoproteína P (gp-P), como:
 - Carbamazepina, fenitoína (antiepilépticos).
 - Hipérico (*Hypericum perforatum*) (medicamento a base de plantas).
 - Rifampicina (antimicobacteriano).
- 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 en 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 anti-diarreico junto con la primera dosis de **Niane**®**** y que sigan tomando el anti-diarreico con regularidad durante los primeros 1-2 meses de tratamiento con **Niane**®****, ajustando la dosis hasta lograr 1-2 deposiciones al día.

Pacientes de edad avanzada

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

Pacientes con trastornos gastrointestinales crónicos importantes

En el ensayo clínico de registro no se incluyeron pacientes con trastornos gastrointestinales crónicos importantes cuyo sintoma principal fuera la diarrea, por lo que se debe vigilar estrechamente a este tipo de pacientes.

Insuficiencia renal

Los pacientes con insuficiencia renal tienen un mayor riesgo de complicaciones por deshidratación si presentan diarrea, por lo que se les debe vigilar estrechamente.

Función hepática

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 de manera mensual durante los 3 primeros meses y, a partir de entonces, cada 6 semanas durante el tratamiento o cuando esté clínicamente indicado.

Se evaluará a los pacientes que presenten diarrea de Grado ≥ 3 con necesidad de reposición hídrica isotónica intravenosa 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 del ventrículo izquierdo

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

Los tratamientos que aumentan el pH gastrointestinal pueden disminuir la absorción de neratinib, disminuyendo así la exposición sistémica. No se recomienda la administración conjunta con inhibidores de la bomba de protones (IBP).

En el caso de antagonistas de los receptores H2 o antiácidos se deben adaptar las modalidades de administración antes mencionadas.

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

No es recomendable el tratamiento concomitante con inhibidores potentes o moderados de la CYP3A4 y la gp-P debido al riesgo de que aumente la exposición al neratinib. Si no se puede evitar el inhibidor, se debe aplicar el ajuste de dosis de **Niane**®****, según lo arriba indicado.

Pomelo y granada

El jugo de pomelo o granada puede inhibir CYP3A4 y/o gp-P y se debe evitar el consumo durante el tratamiento con **Niane**®****.

Tratamiento concomitante con inductores moderados de la CYP3A4 y la gp-P

No es recomendable el tratamiento concomitante con inductores moderados de la CYP3A4 y la gp-P debido a que puede conllevar una pérdida de la eficacia de neratinib.

Tratamiento concomitante con sustratos de gp-P

Los pacientes que reciben tratamiento concomitante con medicamentos con un estrecho margen terapéutico cuya absorción involucre transportadores gp-P en el tracto gastrointestinal, se deben controlar estrechamente.

Interacciones

Efectos de otras sustancias sobre neratinib

Neratinib se metaboliza principalmente por CYP3A4 y es un sustrato de gp-P.

Inductores de la CYP3A4 /gp-P

Después de la administración concomitante de 240 mg de neratinib con dosis repetidas de 600 mg de rifampicina, un inductor potente de CYP3A4/gp-P, las exposiciones a neratinib disminuyeron significativamente en un 76% y 87% para la C_{max} y el AUC, respectivamente, en comparación con la administración de neratinib solo. Por lo tanto, el uso concurrente de neratinib con inductores potentes de CYP3A4 / gp-P está contraindicado (p. ej., inductores potentes: fenitoína, carbamazepina, rifampicina o preparados a base de plantas que contengan hipérico / *Hypericum perforatum*). No se recomienda el uso concurrente de neratinib con inductores moderados de la CYP3A4/gp-P, ya que también puede conllevar a una pérdida de eficacia (p. ej., inductores moderados: bosentan, efavirenz, etravirina, fenobarbital, primidona, dexametasona).

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 fuerte inhibidor de CYP3A4 / gp-P, aumentó la exposición sistémica de neratinib en 3,2 y 4,8 veces para la C_{max} y AUC, respectivamente, en comparación con neratinib administrado solo.

Las predicciones basadas en modelos sugirieron que la administración conjunta de una dosis oral única de 240 mg de neratinib en presencia de fluconazol (200 mg una vez al día durante 8 días), un inhibidor moderado de CYP3A4, aumentó la exposición sistémica de neratinib en 1,3 y 1,7 veces para C_{max} y AUC, en comparación con neratinib administrado solo. Las predicciones basadas en modelos sugirieron que la administración conjunta de una dosis oral única de 240 mg de neratinib en presencia de verapamilo (120 mg dos veces al día durante 8 días), un inhibidor moderado de CYP3A4 / inhibidor fuerte de gp-P, aumentó la exposición sistémica de neratinib en 3,0 y 4,0 veces para C_{max} y AUC, en comparación con

neratinib administrado solo.

Como conclusión, no se recomienda el uso concomitante de neratinib con inhibidores potentes y moderados de la CYP3A4/gp-P (p. ej., inhibidores potentes: atazanavir, indinavir, nefazodona, nelfinavir, ritonavir, saquinavir, lopinavir, ketoconazol, itraconazol, claritromicina, troleandomicina, voriconazol y cobicistat; inhibidores moderados: ciprofloxacina, ciclosporina, diltiazem, fluconazol, eritromicina, fluvoxamina y verapamilo). Si el inhibidor no puede ser evitado, la dosis de **Nianebe®** se debe ajustar como se indica en secciones anteriores.

El pomelo y la granada o el jugo de pomelo/granada también pueden aumentar las concentraciones plasmáticas de neratinib, por lo que se debe evitar su consumo.

Inhibidores de la bomba de protones, antagonistas de los receptores H2 y antiácidos.

La administración conjunta de lansoprazol o ranitidina (1x300 mg) con una dosis única de 240 mg de neratinib en voluntarios sanos resultó en una disminución de la exposición a neratinib en alrededor del 70% o 50%, respectivamente. La magnitud de la interacción de ranitidina con el AUC de neratinib se redujo en aproximadamente un 25%, al escalar la administración de ranitidina (2x150 mg) 2 horas después de la administración de neratinib.

La solubilidad *in vitro* del neratinib es dependiente de pH. El tratamiento concomitante con sustancias que aumenten el pH gástrico puede disminuir la absorción de neratinib, disminuyendo así la exposición sistémica. No se recomienda la administración conjunta con inhibidores de la bomba de protones (IBP) (p. ej., omeprazol o lansoprazol).

Nianebe® se debe tomar al menos 2 horas antes o 10 horas después de la ingesta del antagonista del receptor H2. La administración de **Nianebe®** y la de antiácidos se debe espaciar al menos 3 horas.

Antidiarreico loperamida

El ensayo clínico de registro ha demostrado que no hubo diferencias clínicamente significativas en la exposición de los sujetos a neratinib con o sin administración simultánea de loperamida.

Efecto de otro tratamiento

No se observaron interacciones farmacológicas clínicamente relevantes aparentes para neratinib cuando se administró concomitantemente con capecitabina, paclitaxel, trastuzumab, vinorelbina o antiidiarreicos (loperamida).

Efectos del neratinib sobre otras sustancias

Anticonceptivos hormonales

Actualmente se desconoce si el neratinib disminuye la eficacia de los anticonceptivos hormonales sistémicos. Por consiguiente, las mujeres que utilicen anticonceptivos hormonales sistémicos deben añadir un método de barrera.

Transportador de eflujo de glucoproteína P

Se ha demostrado en estudios *in vitro* que el neratinib es un inhibidor de los transportadores de eflujo de glucoproteína P (gp-P). Esto ha sido confirmado por un estudio clínico que utiliza digoxina como sustrato sonda, lo que conlleva a un incremento del 54% y el 32% en la C_{max} y el AUC, respectivamente. Esto podría ser clínicamente relevante para pacientes tratados de forma concomitante con agentes terapéuticos con un estrecho margen terapéutico cuya absorción involucra transportadores gp-P en el tracto gastrointestinal (p. ej., digoxina, colchicina, dabigatán, fenitoína, estatínicos, ciclosporina, everolimus, sirolimus, tacrolimus). Estos pacientes se deben controlar de forma cuidadosa.

Transportador de eflujo de la proteína de resistencia del cáncer de mama

Neratinib puede inhibir la proteína de resistencia del cáncer de mama (BCRP, por sus siglas en inglés) a nivel intestinal, como parecen indicar los estudios *in vitro*. No se han realizado estudios clínicos con sustratos de la BCRP. Como la administración conjunta de neratinib con sustratos de BCRP puede conllevar un incremento de su exposición, los pacientes tratados con sustratos de la BCRP (p. ej., rosuvastatina, sulfasalazina e irinotecán) se deben controlar de forma cuidadosa.

Efecto de neratinib sobre sustratos de CYP

Neratinib y el metabolito M6 no fueron inhibidores directos potentes de CYP1A2, 2A6, 2B6, 2C8, 2C9, 2D6 o 3A4 y no se espera inhibición tiempo-dependiente. Neratinib no indujo CYP1A2, 2B6, 2C9 o 3A4.

Efecto de neratinib sobre otros transportadores

No hubo inhibición clínicamente relevante de la actividad *in vitro* del transportador de flujo BSEP humano, notificándose un valor $IC_{50} > 10 \mu M$. Neratinib a $10 \mu M$ pareció inhibir el transportador de eflujo BCRP que podría ser clínicamente relevante a nivel intestinal. En estudios *in vitro*, neratinib fue un inhibidor de los transportadores de eflujo de glicoproteína P (gp-P), lo que se confirmó en un estudio clínico. Múltiples dosis orales de neratinib 240 mg aumentan las exposiciones a digoxina (54 y 32% de aumento de la C_{max} y el AUC, respectivamente) sin impacto en su nivel de aclaramiento renal.

Neratinib no produjo actividad inhibitoria hacia los transportadores de absorción, OATP1B1 * 1a, OATP1B3, OAT1, OAT3 y OCT2, notificándose un valor de $IC_{50} > 10 \mu M$. Neratinib produjo actividad inhibitoria en el transportador de captación OCT1, con una IC_{50} de 2,9 μM .

Datos preclínicos sobre seguridad

Carcinogénesis, mutagénesis

Neratinib no fue clastogénico ni mutagénico en la serie estándar de estudios de genotoxicidad.

Los metabolitos M3, M6, M7 y M11 del neratinib son negativos en la serie estándar de estudios de genotoxicidad *in vitro*. Un estudio de carcinogenicidad de 6 meses de duración en ratones transgénicos Tg.rasH2 y los datos observados en ratas al cabo de 2 años no mostraron signos de potencial carcinogénico.

Toxicidad para la reproducción

En conejos, no se observaron efectos sobre el apareamiento ni sobre la capacidad de las hembras para quedar preñadas, aunque se observaron mortalidad embriofetal y anomalías morfológicas fetales (p. ej., abombamiento craneal, dilatación de los ventrículos cerebrales, deformidad de la fontanela anterior y aumento del tamaño de la fontanela anterior y/o posterior) con dosis que se podrían considerar de interés clínico.

Fertilidad, embarazo y lactancia

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.

Mujeres en edad fértil/anticoncepción en mujeres y hombres

A partir de los datos en animales, neratinib puede causar daños fetales si se administra a mujeres embarazadas. Las mujeres

deben evitar el embarazo mientras tomen **Nianebe®** y hasta 1 mes después de finalizar el tratamiento. Por lo tanto, las mujeres en edad fértil deben utilizar métodos anticonceptivos efectivos mientras tomen **Nianebe®** y durante 1 mes tras suspender el tratamiento. En la actualidad, 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 de 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 realizados en animales han mostrado mortalidad embriofetal y anomalías morfológicas fetales. Se desconoce el riesgo potencial para el ser humano. No debe utilizarse **Nianebe®** 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 **Nianebe®**, se debe informar a la paciente del posible riesgo para el feto.

Lactancia

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

Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

La influencia de neratinib sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas es pequeña. 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

Resumen del perfil de seguridad

Las reacciones adversas más frecuentes de cualquier grado fueron diarrea (93,6 %), náuseas (42,5 %), cansancio (27,3 %), vómitos (26,8 %), dolor abdominal (22,7 %), erupción (15,4 %), disminución del apetito (13,7 %), dolor en la zona superior del abdomen (13,2 %), estomatitis (11,2 %) y espasmos musculares (10,0 %).

Las reacciones adversas de grado 3-4 más frecuentes fueron diarrea (Grado 3, 36,9 % y Grado 4, 0,2 %) y vómitos (Grado 3, 3,4 % y Grado 4, 0,1 %).

Las reacciones adversas notificadas como graves fueron diarrea (1,9 %), vómitos (1,3 %), deshidratación (1,1 %), náuseas (0,5 %), aumento de la alanina aminotransferasa (0,4 %), incremento de la aspartato aminotransferasa (0,4 %), dolor abdominal (0,3 %), cansancio (0,3 %) y disminución del apetito (0,2 %).

Tabla de reacciones adversas

En la tabla siguiente se enumeran las reacciones adversas observadas con neratinib, según la evaluación de los datos agrupados de 1710 pacientes, que fueron incluidos en los ensayos clínicos de registro.

Las reacciones adversas a los medicamentos están enumeradas por la clase de órganos del sistema MedDRA.

- Muy frecuentes ($\geq 1/10$);
- Frequentes ($\geq 1/100$ a $< 1/10$);
- Poco frecuentes ($\geq 1/1000$ a $< 1/100$);
- Raras ($\geq 1/10.000$ a $< 1/1.000$);
- Muy raras ($< 1/10.000$);
- Frecuencia desconocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles)

Sistema de clasificación de órganos	Frecuencia	Reacciones adversas
Infecciones e infestaciones	Frecuentes	Infección del tracto urinario,
Trastornos del metabolismo y la nutrición	Muy frecuentes	Disminución del apetito
	Frecuentes	Deshidratación
Trastornos del sistema nervioso	Frecuentes	Síncope
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	Frecuentes	Epistaxis
Trastornos gastrointestinales	Muy frecuentes	Diarrea, vómitos, náuseas, dolor abdominal, dolor abdominal alto y estomatitis ¹
	Frecuentes	Distensión abdominal, boca seca y dispepsia
Trastornos hepatobiliares	Frecuentes	Alanina aminotransferasa y aspartato aminotransferasa elevadas
	Poco frecuentes	Bilirrubina en sangre elevada
Trastornos de la piel y tejido subcutáneo	Muy frecuentes	Erupción ²
	Frecuentes	Trastornos de las uñas ³ Fisuras de la piel y piel seca
Trastornos músculo esqueléticos y del tejido conectivo	Muy frecuentes	Espasmos musculares
Trastornos renales y urinarios	Frecuentes	Creatinina en la sangre elevada
	Poco frecuentes	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 foliular, erupción generalizada, erupción pruriginosa y erupción pustular.

³ Incluye trastornos de las uñas, paroniquia, onicoclasia y cambio del color de las uñas.

Descripción de reacciones adversas seleccionadas

Diarrea

De los 1.660 pacientes tratados con neratinib en monoterapia que no recibieron profilaxis con loperamida, el 94,6 % experimentó al menos un episodio de diarrea. Se notificó diarrea de Grado 3 en el 37,5% de los pacientes tratados con neratinib. El 0,2 % de los pacientes experimentó diarrea de Grado 4. La diarrea fue motivo de hospitalización en el 1,9% de los pacientes tratados con neratinib.

En general, la diarrea apareció en el primer mes, de manera que el 83,6% de los pacientes notificaron esta toxicidad en la primera semana, el 46,9% en la segunda semana, el 40,2% en la tercera semana y el 43,2% en la cuarta semana (la mediana del tiempo hasta el primer episodio fue de 2 días). La mediana de la duración de un episodio único de diarrea de cualquier grado fue de 2 días. La mediana de la duración acumulada de la diarrea de cualquier grado fue de 59 días y la mediana de la duración acumulada de la diarrea de Grado 3 fue de 5 días.

La diarrea también fue la reacción adversa más frecuente que motivó la suspensión del tratamiento; el 14,4% de los pacientes tratados con neratinib sin profilaxis con loperamida suspendieron el tratamiento por diarrea. Se tuvo que reducir la dosis en el 24,7% de los pacientes tratados con neratinib.

Erupción

El 16,7% de los pacientes tratados con neratinib en monoterapia presentaron erupción. La incidencia de la erupción de Grado 1 y de Grado 2 fue del 13,3% y del 2,9%, respectivamente; el 0,4% de los pacientes tratados con neratinib presentaron erupción de Grado 3.

Trastornos de las uñas

El 7,8% de los pacientes tratados con neratinib en monoterapia presentaron trastornos de las uñas. La incidencia de trastornos de Grado 1 y de Grado 2 fue del 6,2% y del 1,4%, respectivamente. El 0,2% de los pacientes tratados con neratinib experimentaron trastornos de las uñas de Grado 3. Tanto la erupción como los trastornos de las uñas motivaron la suspensión del tratamiento en el 0,6% de los pacientes tratados con neratinib.

Toxicidad hepática

En el ensayo clínico de registro, se notificaron reacciones adversas hepáticas con mayor frecuencia en el grupo de neratinib comparado con el grupo del placebo (12,4% frente al 6,6%), y consistieron, principalmente, en elevaciones de la alanina aminotransferasa (ALT) (8,5% frente al 3,2%), elevaciones de la aspartato aminotransferasa (AST) (7,4% frente al 3,3%) y elevaciones de la fosfatasa alcalina en sangre (2,1% frente al 1,1%). Se notificaron reacciones adversas de Grado 3 en el 1,6% de los pacientes tratados con neratinib y en el 0,5% de los tratados con placebo, y reacciones adversas de Grado 4 en el 0,2% y el 0,1%, respectivamente. Se notificaron elevaciones de la ALT de Grado 3 en el 1,1% de los pacientes tratados con neratinib y en el 0,2% de los tratados con placebo y ALT elevada de Grado 4 en el 0,2% y el 0,0%, respectivamente. Se notificaron AST elevada de Grado 3 en el 0,5% de los pacientes tratados con neratinib y en el 0,3% de los tratados con placebo, y elevaciones de la AST de Grado 4 en el 0,2% y el 0,0%, respectivamente.

No se produjeron elevaciones de la bilirrubina en sangre que constituyesen reacciones adversas de Grado 3 o 4.

Pacientes de edad avanzada

En el ensayo clínico de registro de fase III, la media de edad era de 52 años en el grupo de neratinib, 1.236 pacientes tenían menos de 65 años, 172 tenían 65 años o más y 25 tenían más de 75 años.

Se observó una mayor frecuencia de suspensiones del tratamiento por reacciones adversas en el grupo de edad de 65 años o más, que en el de menos de 65 años; en el grupo de neratinib, los porcentajes respectivos fueron del 44,8 % y del 25,2 %. La incidencia de reacciones adversas graves en el grupo de neratinib frente al grupo del placebo fue del 7,0 % frente al 5,7 % (< 65 años) y del 9,9 % frente al 8,1 % (≥ 65 años). Las reacciones adversas graves notificadas con mayor frecuencia en el grupo de edad de 65 años o más fueron vómitos (2,3 %), diarrea (1,7 %), deshidratación (1,2 %) y fallo renal (1,2 %). Las reacciones adversas que aparecieron durante el tratamiento y que motivaron la hospitalización en el grupo de neratinib frente al grupo del placebo fueron del 6,3 % frente al 4,9 % en el grupo de menos de 65 años y del 8,7 % frente al 8,1 % en el grupo de 65 años o más.

Efecto de la raza

En el ensayo clínico de registro, la frecuencia de acontecimientos adversos aparecidos con el tratamiento (AAAT) en la clasificación por órganos y sistemas (SOC, por sus siglas inglés) de trastornos de la piel y del tejido subcutáneo fue mayor en los pacientes tratados con neratinib de origen asiático que en los de raza blanca (56,4 % frente al 34,5 %), pero equiparable en los tratados con placebo (24,9 % frente al 22,8 %). Los datos de seguridad agrupados de 1.710 pacientes tratados con neratinib en monoterapia revelaron una mayor incidencia de toxicidad dermatológica en los pacientes asiáticos (57,1 %) que en los de raza blanca (34,6 %).

En el análisis de los datos de seguridad agrupados, la mayoría de los AAAT de la SOC de trastornos de la piel y del tejido subcutáneo fueron de Grado 1 (43,3 %) y 2 (12,3 %) en los pacientes asiáticos; en los pacientes de raza blanca, la incidencia de acontecimientos de Grado 1 y Grado 2 fue del 25,6 % y del 7,8 %, respectivamente. La frecuencia de acontecimientos de Grado 3 fue similar entre los pacientes asiáticos y los de raza blanca (1,6 % frente al 1,0 %). No hubo diferencias en la frecuencia de AAG en la SOC de trastornos de la piel entre los subgrupos de raza asiática y blanca. Los AAAT más frecuentes en la SOC de trastornos de la piel que se produjeron con mayor frecuencia en los pacientes asiáticos que en los de raza blanca fueron erupción (29,4 % frente al 13,5 %), síndrome de eritrodismesestesia palmo plantar (9,9 % frente al 1,0 %) y dermatitis acneiforme (6,0 % frente al 1,0 %).

SOBREDOSIFICACIÓN

No existe ningún antídoto específico y se desconoce el beneficio de la hemodiálisis en el tratamiento de la sobredosis de neratinib. En caso de sobredosis, se debe posponer la administración y adoptar medidas de apoyo generales.

En el contexto de los ensayos clínicos, las reacciones adversas asociadas con mayor frecuencia a la sobredosis fueron diarrea, con o sin náuseas, vómitos y deshidratación.

En un estudio de escalada 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. En estudios clínicos, no se han administrado dosis únicas de neratinib superiores a 800 mg. Ante la eventualidad de una sobredosificación, concurrir al hospital más cercano o comunicarse con los centros de toxicología:

Hospital de Pediatría Ricardo Gutiérrez:

0800-444-8694

(011) 4962-6666 / 2247

Centro Nacional de Intoxicaciones Hospital A. Posadas:

0800-333-0160

(011) 4654-6648 / 4658-7777

Hospital Fernández:

(011) 4801-7767 / 4808-2655.

PRESENTACIONES

Nianeb® 40 mg: envase conteniendo 180 comprimidos recubiertos. En cada frasco se incluye junto con los comprimidos una cápsula de desecante.

CONDICIONES DE CONSERVACIÓN Y ALMACENAMIENTO

Conservar en su envase original a temperatura ambiente entre 15 °C y 25 °C.

Mantener el frasco perfectamente cerrado para protegerlo de la humedad.

NOTIFICACIÓN DE SOSPECHAS DE REACCIONES ADVERSAS

Si considera que alguno de los efectos adversos es grave o no está mencionado en este prospecto, informe a:

Bioprofarma Bagó S.A.: (011) 4016-6200

farmacovigilancia@bioprofarma.com

Ante cualquier inconveniente con el producto usted puede completar 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 medicamento debe usarse únicamente hasta la fecha de vencimiento indicada en el envase.

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

MANTÉNGASE ÉSTE Y CUALQUIER OTRO MEDICAMENTO FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS.

Dirección Técnica: Pablo G. Contino - Farmacéutico.

Elaborado en Nazarre 3446/54. Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina

Especialidad Medicinal autorizada por el Ministerio de Salud. Certificado N°: 60284.

Prospecto aprobado por la ANMAT. Disp. N°: 10756/24.

Código: 860PR

Fecha de última revisión: Diciembre 2024



Bioprofarma Bagó S.A.

Terraza 1270 (C1416ARD), CABA, Argentina

Tel.: (54 11) 4016-6200

www.bioprofarma-bago.com.ar

farmacovigilancia@bioprofarma.com