Catiz®
Tucatinib 50 mg
Tucatinib 150 mg

Comprimido recubierto
Vía de administración: oral

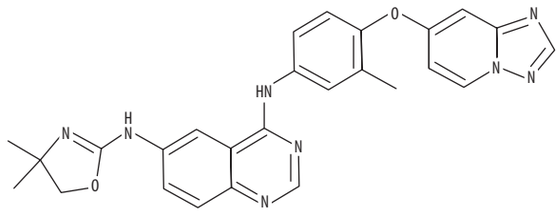
Venta bajo receta archivada
INDUSTRIA ARGENTINA

FÓRMULA
Cada comprimido recubierto de **Catiz®** contiene: 50 mg de Tucatinib. Excipientes: copovidona, crospovidona, cloruro de potasio, cloruro de sodio, bicarbonato de sodio, manitol, dióxido de silicio coloidal, estearato de magnesio, colorante amarillo de óxido de hierro (CI 77492), alcohol polivinílico, dióxido de titanio, polietilenglicol 4000, talco.
Cada comprimido recubierto de **Catiz®** contiene: 150 mg de Tucatinib. Excipientes: copovidona, crospovidona, cloruro de potasio, cloruro de sodio, bicarbonato de sodio, manitol, dióxido de silicio coloidal, estearato de magnesio, colorante amarillo de óxido de hierro (CI 77492), alcohol polivinílico, dióxido de titanio, polietilenglicol 4000, talco.
Este medicamento es Libre de Gluten.

ACCIÓN TERAPÉUTICA
Código ATC: L01EH03
Antineoplásico, inhibidor de la proteína-quinasa.

INDICACIONES
Catiz® está indicado en combinación con trastuzumab y capecitabina para el tratamiento de pacientes adultos con cáncer de mama HER2 positivo localmente avanzado no resecable o metastásico, incluidos pacientes con metástasis cerebrales, que han recibido uno o más tratamientos anti-HER2 previos.

CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS
El nombre químico es (N4-(4-([1,2,4] triazolo [1,5-a] piridin-7-iloxi)-3-metilfenil)-N6-(4,4-dimetil-4,5-dihidroxazol-2-il) quinazolina-4,6-diamina.
La fórmula molecular es $C_{26}H_{24}N_8O_2$ y el peso molecular es 480,52 g/mol. La estructura química es la siguiente:



Mecanismo de acción
Tucatinib es un inhibidor de la tirosina cinasa de HER2. *In vitro*, Tucatinib inhibe la fosforilación de HER2 y HER3, lo que resulta en la inhibición de la señalización descendente de MAPK y AKT y la proliferación celular, y mostró actividad antitumoral en las células tumorales que expresan HER2. *In vivo*, Tucatinib inhibió el crecimiento de los tumores que expresan HER2. La combinación de Tucatinib y trastuzumab mostró un aumento de la actividad antitumoral *in vitro* e *in vivo* en comparación con cualquiera de los medicamentos por sí solos.
Propiedades farmacodinámicas
Relación entre exposición y respuesta
Las relaciones exposición-respuesta de Tucatinib y el período de la respuesta farmacodinámica no se han caracterizado por completo.
Electrofisiología cardíaca
No se detectó ningún aumento medio grande en el intervalo QTc (es decir, >20 ms) después del tratamiento con Tucatinib a la dosis recomendada de 300 mg tomados por vía oral dos veces al día.
Propiedades farmacocinéticas
Los valores de $ABC_{0\text{-}INF}$ y $C_{máx}$ aumentan proporcionalmente con el rango de dosis de 50 mg a 300 mg (0,17 a 1 vez la dosis recomendada aprobada). Tucatinib mostró una acumulación de 1,7 veces para el ABC y de 1,5 veces para la $C_{máx}$ después de la administración de 300 mg de Tucatinib dos veces todos los días durante un período de 14 días. El tiempo hasta alcanzar el estado estable fue aproximadamente de 4 días.
Absorción
La mediana de tiempo hasta alcanzar la concentración plasmática máxima de Tucatinib fue aproximadamente de 2 horas (intervalo de 1 a 4 horas).
Efectos de los alimentos
Después de la administración de una única dosis oral de Tucatinib en 11 sujetos después de una comida con alto contenido de grasa (aproximadamente 58% de grasa, 26% de carbohidratos y 16% de proteína), la media del $ABC_{0\text{-}INF}$ aumentó 1,5 veces, el $T_{máx}$ cambió de 1,5 horas a 4 horas y la $C_{máx}$ se mantuvo igual. El efecto de los alimentos sobre la farmacocinética de Tucatinib no fue importante desde el punto de vista clínico.
Distribución
La media geométrica (CV%) del volumen aparente de distribución de Tucatinib fue aproximadamente de 1670 litros (66%). La unión a proteína plasmática fue del 97,1% a concentraciones clínicamente relevantes.
Eliminación
La media geométrica (CV%) de la semivida de Tucatinib fue aproximadamente de 8,5 (21%) horas y la depuración aparente fue de 148 l/h (55%).
Metabolismo
Tucatinib es metabolizado principalmente por el CYP2C8 y, en menor medida, por el CYP3A.
Excreción
Después de una única dosis oral de 300 mg de Tucatinib marcado radioactivamente, aproximadamente el 86% de la dosis total radiomarcada se recuperó en heces (16% de la dosis administrada en forma de Tucatinib sin modificar) y el 4,1% en orina con una recuperación total general del 90% en los 13 días posteriores a la administración de la dosis. En plasma, aproximadamente el 76% de la radiactividad plasmática se mantuvo igual, el 19% se atribuyó a metabolitos identificados y aproximadamente el 5% no se asignó.
Farmacocinética en grupos específicos de pacientes
Poblaciones específicas
La edad (<65 (n=211); 65 (n=27)), la albúmina (de 25 a 52 g/l), la depuración de creatinina (depuración de creatinina [CLcr] de 60 a 89 ml/min (n=89); CLcr de 30 a 59 ml/min (n=5)), el peso corporal (de 41 a 138 kg) y la raza (caucásica (n=168), negra (n=53), o asiática (n=10)) no tuvieron ningún efecto significativo desde el punto de vista clínico sobre la exposición a Tucatinib.
Insuficiencia renal
No se observaron diferencias importantes en la farmacocinética de Tucatinib en pacientes con insuficiencia renal leve o moderada (depuración de creatinina: de 30 a 89 ml/min, según la fórmula de Cockcroft-Gault). El efecto de la insuficiencia renal grave (depuración de creatinina: <30 ml/min) sobre la farmacocinética de Tucatinib es desconocido.
Insuficiencia hepática
La insuficiencia hepática leve (clasificación A, según Child-Pugh) y moderada (clasificación B, según Child- Pugh) no tuvo ningún efecto clínicamente importante sobre la exposición a Tucatinib. El valor $ABC_{0\text{-}INF}$ de Tucatinib aumentó 1,6 veces en los sujetos con insuficiencia hepática grave (clasificación C, según Child-Pugh) en comparación con los sujetos que tenían una función hepática normal.

POSOLOGÍA Y FORMA DE ADMINISTRACIÓN
El tratamiento con Catiz® debe ser iniciado y supervisado por un médico con experiencia en la administración de medicamentos oncológicos.
Posología
La dosis recomendada de **Catiz®** es de 300 mg administrados por vía oral dos veces al día, en combinación con trastuzumab y capecitabina, hasta progresión de la enfermedad o toxicidad inaceptable.
Forma de administración
Indique al paciente que trague los comprimidos recubiertos de **Catiz®** enteros y que no debe masticarlos, triturarlos ni partirlos antes de tragárselos. Indique al paciente que no ingiera el comprimido si está roto, agrietado o no está intacto.
Informe al paciente que tome **Catiz®** con un intervalo aproximado de 12 horas y a la misma hora todos los días, con o sin alimentos.
Cuando se administra en combinación con **Catiz®**, la dosis recomendada de capecitabina es de 1000 mg/m² por vía oral dos veces al día en los 30 minutos siguientes a una comida. **Catiz®** y capecitabina se pueden tomar al mismo tiempo. Consulte la información adicional en la Información de prescripción completa de trastuzumab y capecitabina.

Tratamiento	Dosis	Días de tratamiento	Momento según ingesta de alimentos
Catiz® (Tucatinib)	**300 mg vía oral, 2 veces al día**	**Continuado**	Con o sin una comida
Capecitabina	1000 mg/m²	Días 1 a 14, cada 21 días	En los 30 minutos posteriores a una comida
Trastuzumab IV Dosis inicial Dosis posteriores O bien SC	 8 mg/kg IV 6 mg/kg IV 600 mg SC	 Día 1 Cada 21 días Cada 21 días	No procede

Dosis olvidadas
Si el paciente vomita o se salta una dosis de **Catiz®**, indique al paciente que tome la siguiente dosis a su hora programada habitual.
Modificaciones de dosis
Modificaciones de dosis por reacciones adversas
Las reducciones de la dosis y las modificaciones de la dosis de **Catiz®** recomendadas en caso de reacciones adversas se muestran en las Tablas 1 y 2. Consulte la Información de prescripción completa de trastuzumab y capecitabina para la información sobre modificaciones de la dosis de estos medicamentos.

Tabla 1. Reducciones recomendadas de la dosis de Catiz® en caso de reacciones adversas.

Reducción de la dosis	Dosis recomendada de Catiz®
Primera	250 mg por vía oral dos veces al día
Segunda	200 mg por vía oral dos veces al día
Tercera	150 mg por vía oral dos veces al día

Suspenda permanentemente el tratamiento con **Catiz®** en los pacientes que no pueden tolerar 150 mg por vía oral dos veces al día.

Tabla 2. Modificaciones recomendadas de la dosis de Catiz® en caso de reacciones adversas.

Reacción adversa[1]	Intensidad	Modificación de la dosis de Catiz®
Diarrea (vea Advertencias y precauciones)	Grado 3 sin tratamiento antidiarreico	Inicie o intensifique el tratamiento médico apropiado. Interrumpa el tratamiento con **Catiz®** hasta recuperación a grado ≤1, luego reinicie **Catiz®** al mismo nivel de dosis.
	Grado 3 con tratamiento antidiarreico	Inicie o intensifique el tratamiento médico apropiado. Interrumpa el tratamiento con **Catiz®** hasta recuperación a grado ≤1, luego reinicie **Catiz®** al siguiente nivel de dosis más bajo.
	Grado 4	Suspenda el tratamiento con **Catiz®** de forma permanente.
Hepatotoxicidad[2] [vea Advertencias y precauciones]	Bilirrubina de grado 2 (>1,5 a 3 veces el LSN)	Interrumpa el tratamiento con **Catiz®** hasta recuperación a grado ≤1, luego reinicie **Catiz®** al mismo nivel de dosis.
	ALT o AST de grado 3 (>5 a 20 veces el LSN) o Bilirrubina de grado 3 (>3 a 10 veces el LSN)	Interrumpa el tratamiento con **Catiz®** hasta recuperación a grado ≤1, luego reinicie **Catiz®** al siguiente nivel de dosis más bajo.
	ALT o AST de grado 4 (>5 a 20 veces el LSN) o Bilirrubina de grado 4 (>10 veces el LSN)	Suspenda el tratamiento con **Catiz®** de forma permanente.
	ALT o AST >3 veces el LSN y Bilirrubina >2 veces el LSN	Suspenda el tratamiento con **Catiz®** de forma permanente.
Otras reacciones adversas [vea Reacciones adversas]	Grado 3	Interrumpa el tratamiento con **Catiz®** hasta recuperación a Grado ≤1, luego reinicie **Catiz®** al siguiente nivel de dosis más bajo.
	Grado 4	Suspenda el tratamiento con **Catiz®** de forma permanente.

1. La clasificación basada en los Criterios de Terminología Común del Instituto Nacional del Cáncer para Acontecimientos Adversos, versión 4.03
2. Abreviaturas: LSN=límite superior de la normalidad; ALT=alanina aminotransferasa; AST=aspartato aminotransferasa.

Modificaciones de la dosis en caso de uso concomitante con inhibidores potentes del CYP2C8
Evite el uso concomitante de inhibidores potentes del CYP2C8 con **Catiz®**. Si no se puede evitar el uso concomitante con un inhibidor potente del CYP2C8, disminuya la dosis recomendada a 100 mg por vía oral dos veces al día. Después de la interrupción del inhibidor potente del CYP2C8 durante 3 semividas de eliminación, reinicie la dosis de **Catiz®** que haya sido administrada antes de iniciar el inhibidor.
Poblaciones especiales
Personas de edad avanzada
No se requiere un ajuste de la dosis en los pacientes de ≥65 años. Tucatinib no se ha investigado en pacientes mayores de 80 años.
Insuficiencia renal
No se requiere un ajuste de la dosis de **Catiz®** en los pacientes con insuficiencia renal leve, moderada o grave. Sin embargo, la combinación de Tucatinib, capecitabina y trastuzumab no está recomendada en pacientes con compromiso renal severo. (ver prospecto capecitabina).
Insuficiencia hepática
No se requiere un ajuste de la dosis en los pacientes con insuficiencia hepática leve o moderada. Para los pacientes con insuficiencia hepática grave (Child-Pugh C), se recomienda una dosis inicial reducida de 200 mg por vía oral dos veces al día.
Población pediátrica
No se ha establecido la seguridad y eficacia de **Catiz®** en pacientes pediátricos. No se dispone de datos.

CONTRAINDICACIONES
Hipersensibilidad al Tucatinib o a alguno de los excipientes incluidos en la formulación.

ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES ESPECIALES
Hepatotoxicidad
Aumento de la ALT, AST y la bilirrubina.
Se ha descrito un aumento de la ALT, la AST y la bilirrubina durante el tratamiento con Tucatinib. Se deben controlar la ALT, la AST y la bilirrubina cada tres semanas o según indicación clínica. En función de la gravedad de la reacción adversa, se debe interrumpir el tratamiento con Tucatinib, reducir la dosificación después, o suspender el tratamiento de forma permanente.
Creatinina elevada sin afectación de la función renal
Se ha observado un aumento de la creatinina sérica (aumento medio del 30%) debido a la inhibición del transporte tubular renal de la creatinina sin afectar a la función glomerular. Se pueden considerar marcadores alternativos como el BUN, la cistatina C o la TFG calculada, que no se basan en la creatinina, para determinar si la función renal está afectada.
Diarrea
Se han descrito casos de diarrea, algunos de ellos graves tales como deshidratación, hipotensión, lesión renal aguda y muerte, durante el tratamiento con Tucatinib. Si se produce diarrea, se deben administrar antidiarreicos según indicación clínica. En caso de diarrea de grado ≥3, se debe interrumpir el tratamiento con Tucatinib, reducir la dosificación después, o suspender el tratamiento de forma permanente. Se deben realizar las pruebas diagnósticas clínicamente indicadas para excluir las causas infecciosas en las diarreas de grado 3 o 4, o diarreas de cualquier grado con características agravantes (deshidratación, fiebre, neutropenia).
Toxicidad embrio-fetal
Sobre la base de los hallazgos obtenidos en estudios realizados con animales y su mecanismo de acción, Tucatinib puede causar daños fetales cuando se administra a una mujer embarazada. En estudios de reproducción en animales, la administración de Tucatinib a ratas y conejas preñadas durante la organogenia provocó mortalidad embrionaria-fetal, disminuyó el peso fetal y causó anomalías fetales debido a exposiciones maternas ≥1,3 veces la exposición en seres humanos (ABC) a la dosis recomendada. Informe a las mujeres embarazadas y a las mujeres con capacidad para procrear del posible riesgo para el feto.
Informe a las pacientes de sexo femenino con capacidad para procrear que deben usar anticoncepción eficaz durante el tratamiento con **Catiz®** y durante al menos 1 semana después de la última dosis. Aconseje a los pacientes masculinos con parejas femeninas con capacidad para procrear que deben usar anticoncepción eficaz durante el tratamiento con **Catiz®** y durante al menos 1 semana después de la última dosis.
Catiz® se utiliza en combinación con trastuzumab y capecitabina. Consulte la información sobre embarazo y anticoncepción en la Información de prescripción completa de trastuzumab y capecitabina.
Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción
Efectos de otros medicamentos sobre Tucatinib.

Tabla 3. Interacciones medicamentosas que afectan a Tucatinib.

Inductores potentes del CYP3A o inductores moderados del CYP2C8	
Impacto clínico	El uso concomitante de Tucatinib con un inductor potente del CYP3A o moderado del CYP2C8 disminuyó las concentraciones plasmáticas de Tucatinib, lo que puede reducir la actividad de Tucatinib.
Tratamiento	**Evite el uso concomitante de Catiz®** con un inductor potente del CYP3A o moderado CYP2C8.
Inhibidores potentes o moderados del CYP2C8	
Impacto clínico	El uso concomitante de Tucatinib con un inhibidor potente del CYP2C8 aumentó las concentraciones plasmáticas de Tucatinib, lo que puede aumentar el riesgo de toxicidad.
Tratamiento	**Evite el uso concomitante de Catiz®** con un inhibidor potente del CYP2C8. Aumente el monitoreo de la toxicidad de Tucatinib con inhibidores moderados del CYP2C8.

No se observó ninguna diferencia clínicamente importante en la farmacocinética de Tucatinib cuando se usó simultáneamente con omeprazol (inhibidor de la bomba de protones) o tolbutamida (sustrato sensible del CYP2C9).
Efecto de Tucatinib sobre otros medicamentos.

Tabla 4. Interacciones farmacológicas de Tucatinib que afectan a otros medicamentos.

Sustratos del CYP3A (alfentanilo, avanafilo, buspirona, darifenacina, darunavir, ebastina, everólimus, ibrutinib, lomitapida, lovastatina, midazolam, naloxegol, saquinavir, simvastatina, sirólimus, tacrólimus, tipranavir, triazolam y vardenafilo).	
Impacto clínico	El uso concomitante de Tucatinib con un sustrato del CYP3A aumentó las concentraciones plasmáticas de sustrato del CYP3A lo que puede aumentar la toxicidad asociada con un sustrato del CYP3A.
Tratamiento	**Evite el uso concomitante de Catiz®** con sustratos del CYP3A, donde cambios mínimos en la concentración podrían provocar toxicidades graves o potencialmente mortales. **Si su uso concomitante es inevitable, disminuya la dosis del sustrato del CYP3A**, conforme con el etiquetado aprobado del producto.
Sustratos de la glucoproteína P (gp-P) (digoxina, dabigatran)	
Impacto clínico	El uso concomitante de Tucatinib con un sustrato de la gp-P aumentó las concentraciones plasmáticas de sustrato de la gp-P lo que puede aumentar la toxicidad asociada con un sustrato de la gp-P.
Tratamiento	**Considere reducir la dosis de sustratos de la gp-P**, donde cambios mínimos en la concentración podrían provocar toxicidades graves o potencialmente mortales.

Sustratos del CYP2C8
Un estudio clínico de interacciones farmacológicas demostró que la administración conjunta de Tucatinib con repaglinida (un sustrato del CYP2C8) conducía a un aumento de las concentraciones de repaglinida (1,7 veces la $C_{máx}$ (IC 90%: 1,4; 2,1) y 1,7 veces el ABC (IC 90%: 1,5; 1,9)). No se requiere un ajuste de la dosis.
Sustratos de MATE1/2K
Un estudio clínico de interacciones farmacológicas demostró que la administración conjunta de Tucatinib con metformina (un sustrato de MATE1/2-K) conducía a un aumento de las concentraciones de metformina (1,1 veces la $C_{máx}$ (IC 90%: 1,0; 1,2) y 1,4 veces el ABC (IC 90%: 1,2; 1,5)). Tucatinib redujo el aclaramiento renal de la metformina sin ningún efecto sobre la tasa de filtración glomerular (TFG), medida por el aclaramiento de iohexol y cistatina C sérica. No se requiere un ajuste de la dosis.
Sustratos del CYP2C9
En los estudios clínicos de interacciones farmacológicas realizados con Tucatinib, no se observaron interacciones farmacológicas cuando Tucatinib se combinaba con tolbutamida (un sustrato sensible del CYP2C9). No se requiere un ajuste de la dosis.
Uso en poblaciones específicas
Embarazo
No se dispone de datos sobre el uso de Tucatinib en mujeres embarazadas. Sobre la base de los hallazgos obtenidos en los estudios realizados con animales y su mecanismo de acción, Tucatinib puede causar daños fetales cuando se administra a una mujer embarazada. **Catiz®** no debe utilizarse durante el embarazo a no ser que la situación clínica de la mujer requiera tratamiento con Tucatinib. En las mujeres en edad fértil debe comprobarse si están embarazadas antes de iniciar el tratamiento con Tucatinib. Si la paciente se queda embarazada durante el tratamiento, se le debe explicar el riesgo potencial para el feto/recién nacido.
Lactancia
No hay datos sobre la presencia de Tucatinib o sus metabolitos en leche humana o animal ni de sus efectos sobre el lactante o la producción de leche. Debido al potencial de reacciones adversas graves en lactantes, informe a las mujeres que **no deben amamantar durante el tratamiento con Catiz®** ni durante al menos 1 semana después de la última dosis.
Mujeres y hombres con capacidad para procrear
Tucatinib puede causar lesiones fetales cuando se administra a una mujer embarazada.
Prueba de embarazo
Compruebe el estado de embarazo de las mujeres con capacidad para procrear antes de iniciar terapia con **Catiz®**.
Anticoncepción
Mujeres
Informe a las pacientes de sexo femenino con capacidad para procrear que deben usar anticoncepción eficaz durante el tratamiento con **Catiz®** y durante al menos 1 semana después de la última dosis.
Hombres
Informe a los pacientes de sexo masculino con parejas de sexo femenino con capacidad para procrear que deben usar anticoncepción eficaz durante el tratamiento con **Catiz®** y durante al menos 1 semana después de la última dosis.

Infertilidad
Según los hallazgos obtenidos en estudios realizados con animales, Tucatinib puede alterar la fertilidad en hombres y mujeres.
Uso pediátrico
No se ha establecido la seguridad y la eficacia de **Catiz®** en pacientes pediátricos.
Insuficiencia renal
El uso de Tucatinib, en combinación con capecitabina y trastuzumab, no se recomienda en pacientes con insuficiencia renal grave (CLcr <30 ml/min estimada mediante la ecuación de Cockcroft-Gault), porque la capecitabina está contraindicada en pacientes con insuficiencia renal grave. Consulte la Información de prescripción completa de capecitabina para más información sobre la insuficiencia renal grave.
No se recomiendan ajustes de la dosis en los pacientes con insuficiencia renal leve o moderada (depuración de creatinina [CLcr] de 30 a 89 ml/min).
Insuficiencia hepática
La exposición a Tucatinib aumenta en pacientes con insuficiencia hepática grave (clasificación C, según Child- Pugh). Disminuya la dosis de Tucatinib en pacientes con insuficiencia hepática grave (clasificación C, según Child-Pugh) [vea Dosis y administración].
No se requiere ningún ajuste de la dosis de Tucatinib en los pacientes con insuficiencia hepática leve (clasificación A, según Child-Pugh) o moderada (clasificación B, según Child-Pugh).
Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar maquinaria
La influencia de **Catiz®** sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas es nula o insignificante. El estado clínico del paciente debe ser considerado a la hora de evaluar la capacidad del paciente para realizar tareas que requieren habilidades de juicio, motoras o cognitivas.

REACCIONES ADVERSAS
Se describen a continuación los eventos más frecuentemente informados en el estudio clínico pivotal. Dado que los ensayos clínicos se realizan en condiciones muy variables, los índices de eventos adversos observados en ensayos clínicos de un medicamento no pueden compararse directamente con los índices en los ensayos clínicos de otro medicamento, y podrían no reflejar los índices observados en la práctica.
Se trató de un estudio (internacional aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo y con comparador activo) llevado a cabo en pacientes con cáncer de mama HER2 positivo no resecable o localmente avanzado o metastásico, con o sin metástasis cerebrales.
Los pacientes recibieron 300 mg de Tucatinib dos veces todos los días más trastuzumab y capecitabina (n=404) o placebo más trastuzumab y capecitabina (n=197). La mediana de la duración del tratamiento fue de 5,8 meses (intervalo: 3 días, 2,9 años) para el grupo de tratamiento con Tucatinib.
Se produjeron reacciones adversas graves en el 26% de los pacientes que recibieron Tucatinib. Las reacciones adversas graves que se produjeron en ≥2% de los pacientes que recibieron Tucatinib fueron: diarrea (4%), vómitos (2,5%), náuseas (2%), dolor abdominal (2%) y convulsiones (2%). Se produjeron reacciones adversas mortales en el 2% de los pacientes que recibieron Tucatinib, incluyendo muerte súbita, septicemia, deshidratación y shock cardiogénico. Se produjeron reacciones adversas que condujeron a la interrupción del tratamiento en el 6% de los pacientes que recibieron Tucatinib. Las reacciones adversas que condujeron a la interrupción del tratamiento de Tucatinib en ≥1% de los pacientes fueron: hepatotoxicidad (1.5%) y diarrea (1%).
Se produjeron reacciones adversas que condujeron a la disminución de la dosis en el 21% de los pacientes que recibieron Tucatinib. Las reacciones adversas que condujeron a la reducción de la dosis de Tucatinib en ≥2% de los pacientes fueron: hepatotoxicidad (8%) y diarrea (6%).
Las reacciones adversas más comunes en los pacientes que recibieron Tucatinib (≥20%) fueron: diarrea, eritrodisestesia palmo-plantar, náuseas, fatiga, hepatotoxicidad, vómitos, estomatitis, disminución del apetito, dolor abdominal, dolor de cabeza, anemia y erupción cutánea. La Tabla 5 resume las reacciones adversas en el estudio clínico.

Tabla 5. Reacciones adversas en (≥10%) de los pacientes que recibieron Tucatinib y con una diferencia ≥5% entre grupos en comparación con el placebo en el estudio pivotal (todos los grados).

Reacción adversa	**Tucatinib**+trastuzumab+ capecitabina. n=404			**Placebo+trastuzumab+ capecitabina.** n=197		
	Todos los grados %	**Grado 3 %**	**Grado 4 %**	**Todos los grados %**	**Grado 3 %**	**Grado 4 %**
Trastornos gastrointestinales						
Diarrea	81	12	0,5	53	9	0
Náuseas	58	3,7	0	44	3	0
Vómitos	36	3	0	25	3,6	0
Estomatitis[1]	32	2,5	0	21	0,5	0
Trastornos cutáneos y del tejido subcutáneo						
Síndrome de eritrodisestesía palmo-plantar	63	13	0	53	9	0
Erupción cutánea[2]	20	0,7	0	15	0,5	0
Trastornos hepatobiliares						
Hepatotoxicidad[3]	42	9	0,2	24	3,6	0
Trastornos del metabolismo y de nutrición						
Disminución del apetito	25	0,5	0	20	0	0
Trastornos sanguíneos y del sistema linfático						
Anemia[4]	21	3,7	0	13	2,5	0
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo						
Artralgia	15	0,5	0	4,6	0,5	0
Investigaciones						0
Aumento del nivel de creatinina[5]	14	0	0	1,5	0	0
Disminución del peso	13	1	0	6	0,5	0
Trastornos del sistema nervioso						
Neuropatía periférica	13	0,5	0	7	1	0
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos						
Epistaxis	12	0	0	5	0	0

1. La estomatitis incluye estomatitis, dolor orofaríngeo, malestar orofaríngeo, úlceras bucales, dolor oral, úlceras en los labios, glosodinia, ampollas en la lengua, ampollas en los labios, disestesia oral, úlceras en la lengua y úlcera aftosa.
2. La erupción cutánea incluye erupción máculo-papular, dermatitis acneiforme, eritema, erupción cutánea macular, erupción cutánea papular, erupción cutánea prurítica, erupción cutánea eritematosa, exfoliación cutánea, urticaria, dermatitis alérgica, eritema palmar, eritema plantar, toxicidad cutánea y dermatitis.
3. La hepatotoxicidad incluye hiperbilirrubinemia, aumento del nivel de bilirrubina en sangre, aumento del nivel de bilirrubina conjugada, aumento del nivel de alanina aminotransferasa, aumento de los niveles de transaminasas, hepatotoxicidad, aumento del nivel de aspartato aminotransferasa, aumento en la prueba de la función hepática, lesión hepática y lesión hepatocelular.
4. La anemia incluye anemia, disminución del nivel de hemoglobina y anemia normocítica.
5. Debido a la inhibición del trasporte tubular renal de creatinina sin afección de la función glomerular.
6. La neuropatía periférica incluye neuropatía sensorial periférica, neuropatía periférica, neuropatía motora periférica y neuropatía sensorimotora periférica.

Tabla 6. Anomalías de laboratorio respecto al inicio en pacientes que recibieron Tucatinib (con frecuencia ≥20%) y con una diferencia ≥5% en comparación con el placebo.

	Tucatinib+trastuzumab+ capecitabina[1]		Placebo+trastuzumab+ capecitabina[1]	
	Todos los grados %	Grados ≥3%	Todos los grados %	Grados ≥3%
Hematológicas				
Disminución del nivel de hemoglobina	59	3,3	51	1,5
Bioquímicas				
Disminución del nivel de fosfato	57	8	45	7
Aumento del nivel de bilirrubina	47	1,5	30	3,1
Aumento del nivel de ALT	46	8	27	0,5
Aumento del nivel de AST	43	6	25	1
Disminución del nivel de magnesio	40	0,8	25	0,5
Disminución del nivel de potasio[2]	36	6	31	5
Aumento del nivel de creatinina[3]	33	0	6	0
Disminución del nivel de sodio[4]	28	2,5	23	2
Aumento del nivel de fosfatasa alcalina	26	0,5	17	0

1. El denominador utilizado para calcular el cociente varió de 351 a 400 en el grupo que recibió Tucatinib y de 173 a 197 en el grupo de control, en función de la cantidad de pacientes con un valor inicial y al menos un valor posterior al tratamiento. La clasificación se basó en los Criterios Terminológicos Comunes para Acontecimientos Adversos (CTCAA) del Instituto Nacional del Cáncer (National Cancer Institute, NCI), versión 4.03, para anomalías de laboratorio, excepto para el aumento del nivel de creatinina que solo incluye pacientes con un aumento del nivel de creatinina basado en la definición del límite superior de la normalidad para acontecimientos de grado 1 (CTCAA del NCI v5.0).
2. Los criterios de laboratorio para acontecimientos de grado 1 son idénticos a los criterios de laboratorio para grado 2.
3. Debido a la inhibición del trasporte tubular renal de creatinina sin afección de la función glomerular.
4. No hay ninguna definición para grado 2 en los CTCAA, versión 4.03.

Descripción de eventos adversos seleccionados
Diarrea
En el estudio mencionado, la diarrea se produjo en el 81% de los pacientes tratados con Tucatinib en combinación con trastuzumab y capecitabina. En el 12% de los pacientes se produjeron acontecimientos de diarrea de grado 3 y superiores. Dos pacientes que desarrollaron diarrea de grado 4 murieron posteriormente, y la diarrea contribuyó a la muerte. La mediana del tiempo transcurrido hasta la aparición de diarrea de cualquier grado fue de 12 días; con una mediana de tiempo hasta la resolución de 8 días. La diarrea provocó una reducción de la dosis en el 6% de los pacientes y la suspensión del tratamiento en el 1% de los pacientes.
No se requirió el uso profiláctico de antidiarreicos. Los medicamentos antidiarreicos se utilizaron en menos de la mitad de los ciclos de tratamiento en los que se notificaron acontecimientos de diarrea. La duración media del uso de antidiarreicos fue de 3 días por ciclo.
Si se desarrolla diarrea, administrar antidiarreico según sea clínicamente apropiado luego de excluir otras causas de diarrea. Según la severidad de la diarrea puede estar indicada la interrupción del tratamiento o discontinuación permanente.
Hepatotoxicidad
Tucatinib puede causar hepatotoxicidad. En el estudio pivotal, el 8% de los pacientes que recibieron Tucatinib presentaron un aumento de los niveles de ALT >5 veces el LSN, el 6% presentó un aumento de los niveles de AST >5 veces el LSN y el 1,5% tuvo un aumento de los niveles de bilirrubina >3 veces el LSN (grado ≥3). A causa de la hepatotoxicidad fue necesario disminuir la dosis de Tucatinib en el 8% de los pacientes e interrumpir el tratamiento de Tucatinib en el 1,5% de los pacientes.
Monitoree los niveles de ALT, AST y bilirrubina antes de iniciar tratamiento con Tucatinib, luego cada 3 semanas durante el tratamiento y según esté clínicamente indicado. Según la intensidad de la hepatotoxicidad, interrumpa la dosis, luego reduzca la dosis o interrumpa permanentemente Tucatinib [vea Dosis y administración].
Aumento del nivel de creatinina
El aumento medio del nivel de creatinina sérica fue del 32% en los primeros 21 días de tratamiento con Tucatinib. Los aumentos en los niveles de creatinina sérica continuaron durante el tratamiento y fueron reversibles al terminar el tratamiento. Considere marcadores alternativos de la función renal si se observan aumentos persistentes en el nivel de creatinina sérica.
"Es importante notificar sospechas de reacciones adversas al medicamento tras su autorización. Ello permite una supervisión continuada de la relación beneficio/riesgo del medicamento. Se invita a los profesionales de la salud a notificar las sospechas de reacciones adversas al Departamento de Farmacovigilancia del Laboratorio Elea Phoenix S.A, enviando un correo electrónico a farmacovigilancia@elea.com o telefónicamente al 0800-333-3532".

SOBREDOSIFICACIÓN
Ante la eventualidad de una sobredosificación, concurrir al hospital más cercano o comunicarse con los centros de toxicología:
Hospital de Pediatría Dr. Ricardo Gutiérrez: Tel.: (011) 4962-6666/2247.
Hospital Dr. A. Posadas: Tel.: (011) 4654-6648/4658-7777.
Centro Nacional de Intoxicaciones: Tel.: 0800-333-0160.
Para otras consultas: Centro de Atención telefónica de Laboratorio Elea Phoenix: **0800-333-3532.**

INFORMACIÓN PARA EL PACIENTE

Lea atentamente esta información antes de comenzar a utilizar este medicamento, y cada vez que renueve su receta. Podría contener nueva información. Conserve esta información, puede necesitar leerla nuevamente.
• Si tiene preguntas adicionales, consulte con su médico.
• Este medicamento ha sido prescripto para Ud., no lo comparta con otros. Podría perjudicarlos, aun cuando los síntomas sean los mismos que los suyos.
• Este medicamento sólo debe ser indicado por su médico y prescripto bajo una receta médica.
• Esta información no reemplaza el hablar con su médico acerca de su enfermedad o tratamiento.
• Si experimenta efectos adversos, consulte a su médico, incluso si se trata de efectos adversos no descriptos en este texto.

CONTENIDO DEL PROSPECTO
1. ¿Qué es Catiz® y para qué se utiliza?
2. ¿Qué necesita saber antes de empezar a tomar Catiz®?
3. ¿Cómo tomar Catiz®?
4. ¿Cuáles son los posibles efectos adversos de Catiz®?
5. ¿Cómo debo conservar Catiz®?
6. Contenido del envase e información adicional

1. ¿Qué es Catiz® y para qué se utiliza?
Catiz® es un medicamento que contiene el principio activo Tucatinib y pertenece a un grupo de medicamentos llamados inhibidores de la proteína quinasa que impiden el crecimiento de algunos tipos de células cancerosas en el cuerpo. Está indicado en el tratamiento de pacientes adultos con cáncer de mama con las siguientes características:
• Cáncer de mama positivo para el receptor del factor de crecimiento epidérmico 2 humano (HER2+).
• Que se ha propagado a otras partes del cuerpo, tal como el cerebro o que no se puede eliminar mediante cirugía.
• Que ha sido previamente tratado con otros tratamientos para el cáncer de mama HER2+.
Catiz® se utiliza con los medicamentos contra el cáncer, trastuzumab y capecitabina. Pida a su médico que le informe sobre ellos.

2. ¿Qué necesita saber antes de empezar a tomar Catiz®?
No tome Catiz® si:
• Si es alérgico al Tucatinib o a alguno de los demás componentes de este medicamento
Antes de iniciar el tratamiento con Catiz® su médico debe saber si Ud.:
• Tiene problemas de hígado.
• Está embarazada o planea quedar embarazada. El médico sopesará los posibles beneficios para usted y los riesgos para el feto.
• Informe de inmediato a su médico si queda embarazada durante el tratamiento con **Catiz®**. El médico evaluará los posibles beneficios para usted si continua con el medicamento y los riesgos para el feto.
• Está amamantando o planea amamantar.
• Informe a su médico sobre todos los medicamentos que usa, incluidos los medicamentos de venta con receta médica y de venta libre, vitaminas y suplementos a base de hierbas.
Tucatinib puede afectar al mecanismo de acción de los otros medicamentos que toma y otros medicamentos podrían afectar al mecanismo de acción de Tucatinib.
- Hierba de San Juan: un producto a base de hierbas utilizado para tratar la depresión.
- Itraconazol, ketoconazol, voriconazol, posaconazol: utilizados para tratar infecciones por hongos.
- Rifampicina: utilizada para tratar infecciones bacterianas.
- Darunavir, saquinavir, tipranavir: utilizados para tratar el VIH.
- Fenitoína, carbamazepina: utilizadas para tratar la epilepsia o una afección dolorosa de la cara denominada neuralgia del trigémino o para controlar un trastorno grave del estado de ánimo cuando otros medicamentos no funcionan.
- Buspirona: utilizada para tratar ciertos problemas de salud mental.
- Sirólimus, tacrólimus: usados para controlar la respuesta inmunológica de su cuerpo después de un trasplante.
- Digoxina: se utiliza para tratar problemas del corazón.
- Lomitapida, lovastatina: se utilizan para tratar los niveles anormales de colesterol.
- Alfentanilo: usado para el alivio del dolor.
- Avanafilo, vardenafilo: usados para tratar la disfunción eréctil.
- Darifenacina: utilizado para tratar la incontinencia urinaria.
- Midazolam, triazolam: utilizados para tratar las convulsiones, los trastornos de ansiedad, el pánico, la agitación y el insomnio.
Conozca los medicamentos que toma. Mantenga una lista de todos los medicamentos que toma y muéstresela a médico y a su farmacéutico cada vez que obtenga un nuevo medicamento.
Antes de iniciar el tratamiento con Catiz® Ud. debe conocer:
• Tucatinib puede dañar al feto cuando lo toma una mujer embarazada.
• Su médico le hará una prueba de embarazo antes de iniciar el tratamiento con Tucatinib.
• Si tiene posibilidades de embarazo deberá utilizar un método anticonceptivo durante el tratamiento con **Catiz®** y durante al menos 1 semana después de la última dosis. Hable con su médico sobre los métodos anticonceptivos que puede usar durante este período.
• Los hombres que estén en tratamiento con **Catiz®** con pareja de sexo femenino que pueda quedar embarazada deben usar anticoncepción eficaz durante el tratamiento y durante al menos 1 semana después de la última dosis.
• Se desconoce si Tucatinib pasa a la leche materna. No amamante durante el tratamiento con Tucatinib ni durante al menos 1 semana después de la última dosis de Tucatinib. No se espera que **Catiz®** afecte a su capacidad para conducir o manejar máquinas. Sin embargo, usted es responsable de decidir si puede conducir un automóvil o realizar otras tareas que requieran una mayor concentración.

3. ¿Cómo tomar Catiz®?
• Tome **Catiz®** exactamente tal como le indique su médico.
La dosis habitual recomendada es de 300 mg por vía oral dos veces al día. (dosis total diaria 600 mg) Su médico puede cambiar la dosis de **Catiz®** si experimenta ciertos efectos adversos.
• Tome **Catiz®** 2 veces al día con alimentos o entre las comidas.
• Tome **Catiz®** con un intervalo aproximado de 12 horas o a la misma hora todos los días.
• Trague los comprimidos recubiertos de **Catiz®** enteros. No mastique, triture ni parta los comprimidos recubiertos de **Catiz®** antes de tragarlos.
Si olvidó tomar Catiz®
Si vomita o se salta una dosis de **Catiz®**, tome la siguiente dosis a la hora habitual.
Si toma más Catiz® del que debe
Ante la eventualidad de una sobredosificación concurrir al hospital más cercano o comunicarse con los centros de Toxicología:
- Hospital de Pediatría Dr. Ricardo Gutiérrez: Tel.: (011) 4962-6666/2247.
- Hospital Dr. Alejandro Posadas: Tel.: (011) 4654-6648/4658-7777.
- Centro Nacional de Intoxicaciones: Tel.: 0800-333-0160.
Para otras consultas: Centro de Atención telefónica de Laboratorio Elea Phoenix: **0800-333-3532**.

4. Posibles efectos adversos
Al igual que todos los medicamentos, este medicamento puede producir efectos adversos, aunque no todas las personas los sufran. Con este medicamento pueden aparecer los siguientes efectos secundarios.
Los efectos secundarios más frecuentes de Tucatinib:
• Diarrea, • erupción cutánea, enrojecimiento, dolor, hinchazón o formación de ampollas en las palmas de las manos o en la planta de los pies, • náuseas/ganas de vomitar, • cansancio, • aumento de los valores en las pruebas sanguíneas de la función hepática, • vómitos, • llagas o úlceras en la boca (estomatitis), • disminución del apetito, • dolor en la zona del estómago (abdomen), • dolor de cabeza, • recuentos bajos de glóbulos rojos (anemia), • erupción cutánea.
Tucatinib puede causar efectos secundarios graves, incluidos:
Diarrea
La diarrea es frecuente con Tucatinib y a veces, puede ser intensa. Informe a su médico si ha presentado un cambio en sus deposiciones o tiene diarrea intensa. La diarrea intensa puede provocar la pérdida excesiva de líquido corporal (deshidratación), presión arterial baja, problemas renales y la muerte. Su médico puede recetarle medicamentos para tratar la diarrea durante el tratamiento con Tucatinib.
Problemas hepáticos
Tucatinib puede causar problemas de hígado. Su médico le hará análisis de sangre para revisar cómo está funcionando su hígado antes de iniciar el tratamiento con Tucatinib y luego periódicamente, o según sea necesario.
Informe de inmediato al proveedor de atención médica si presenta cualquier signo y síntoma de problemas hepáticos, incluyendo:
• Picazón, • coloración amarilla de la piel u ojos, • orina oscura o parda (de color del té), • dolor en la zona superior derecha del abdomen, • sensación de mucho cansancio, • disminución del apetito, • sangrado o formación de moretones con mayor facilidad de lo normal.
Su médico puede cambiarle la dosis de Tucatinib, suspenderla de manera temporal o interrumpir permanentemente el tratamiento con Tucatinib si presenta determinados efectos secundarios.
Comunicación de efectos adversos
Si experimenta cualquier tipo de efecto adverso, consulte a su médico o farmacéutico, incluso si se trata de posibles efectos adversos que no aparecen en este prospecto. También puede comunicarse con el departamento de farmacovigilancia de laboratorio Elea, comunicándose al 0800-333-3532.
Ante cualquier inconveniente con el producto el paciente puede llenar la ficha que está en la página web de la ANMAT: http://www.anmat.gov.ar/farmacovigilancia/Notificar.asp o llamar a ANMAT Responde 0800-333-1234.
Mediante la comunicación de efectos adversos usted puede contribuir a proporcionar más información sobre la seguridad de este medicamento.

5. ¿Cómo debo conservar Catiz®?
Conservar a temperatura ambiente hasta 30°C.

6. Contenido del envase e información adicional
Catiz® 50 mg se presenta en envases conteniendo 60 comprimidos recubiertos.
Catiz® 150 mg se presenta en un envases conteniendo 60 y 120 comprimidos recubiertos.
Composición de Catiz®
• El principio activo es Tucatinib. Cada comprimido recubierto de **Catiz®** contiene: 50 mg de Tucatinib. Excipientes: copovidona, crospovidona, cloruro de potasio, cloruro de sodio, bicarbonato de sodio, manitol, dióxido de silicio coloidal, estearato de magnesio, colorante amarillo de óxido de hierro (CI 77492), alcohol polivinílico, dióxido de titanio, polietilenglicol 4000, talco.
Cada comprimido recubierto de **Catiz®** contiene: 150 mg de Tucatinib. Excipientes: copovidona, crospovidona, cloruro de potasio, cloruro de sodio, bicarbonato de sodio, manitol, dióxido de silicio coloidal, estearato de magnesio, colorante amarillo de óxido de hierro (CI 77492), alcohol polivinílico, dióxido de titanio, polietilenglicol 4000, talco.
Este medicamento es Libre de Gluten.

MANTENGASE ÉSTE Y TODOS LOS MEDICAMENTOS FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS.
MANTENER EN EL ENVASE ORIGINAL.

Este medicamento ha sido prescripto para su condición clínica actual, debe ser usado bajo prescripción y vigilancia médica y no puede repetirse sin nueva receta médica.
No utilice este medicamento después de la fecha de vencimiento que figura en el envase exterior. La fecha de vencimiento se refiere al último día de ese mes.

"Ante cualquier inconveniente con el medicamento el paciente puede contactarse al centro de atención al cliente de Laboratorio Elea Phoenix 0800-333-3532. O bien llenar la ficha que está en la página web de la ANMAT: http://www.anmat.gov.ar/farmacovigilancia/Notificar.asp o llamar a ANMAT Responde 0800-333-1234".

Especialidad Medicinal Autorizada por el Ministerio de Salud. Certificado Nº 60.009. Directora Técnica: Laura A. B. Hernández - Farmacéutica. Laboratorio Elea Phoenix S.A., Av. Gral. Lemos Nº 2809, Los Polvorines, Pcia. de Buenos Aires, Argentina. Para mayor información comunicarse con el Centro de Atención telefónica **0800-333-3532 | elea.com**
Elaborado en Laprida 43, Avellaneda, Pcia. de Buenos Aires, Argentina.

"El envase de venta de este producto lleva el nombre comercial impreso en sistema Braille para facilitar su identificación por los pacientes no videntes".

Fecha de última revisión: Noviembre/2023
510619-00
1-vu-e

Sin T.A.C.C.

Elea