



República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional
Las Malvinas son argentinas

Disposición

Número: DI-2022-5756-APN-ANMAT#MS

CIUDAD DE BUENOS AIRES
Viernes 15 de Julio de 2022

Referencia: 1-0047-2001-000664-21-1

VISTO el Expediente N° 1-0047-2001-000664-21-1 del Registro de esta Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica (ANMAT), y

CONSIDERANDO:

Que por las presentes actuaciones MSD ARGENTINA S.R.L. en representación de MERCK SHARP & DOHME CORP. solicita se autorice la inscripción en el Registro de Especialidades Medicinales (en adelante REM) de esta Administración Nacional, de una nueva especialidad medicinal, la que será importada a la República Argentina.

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

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

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

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

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

Que el Plan de Gestión de Riesgo, de acuerdo al documento PLAN DE GESTIÓN DE

RIESGO_VERSION01.PDF / 0 - 21/03/2022 13:35:49 agregado por el recurrente, se encuentra aprobado por la Dirección de Evaluación y Registro de Medicamentos del Instituto Nacional de Medicamentos mediante el expediente nro. 2021-92444422 .

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

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

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

Por ello,

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

DISPONE:

ARTICULO 1º: Autorízase la inscripción en el Registro Nacional de Especialidades Medicinales (REM) de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica de la especialidad medicinal de nombre comercial TUKYSA y nombre/s genérico/s TUCATINIB, la que será importada a la República Argentina, de acuerdo con los datos identificatorios característicos incluidos en el certificado de inscripción, según lo solicitado por la firma MSD ARGENTINA S.R.L. , representante del laboratorio MERCK SHARP & DOHME CORP.

ARTICULO 2º: Autorízanse los textos de los proyectos de rótulo/s, de prospecto/s y de información para el paciente que obran en los documentos denominados INFORMACIÓN PARA EL PACIENTE_VERSION02.PDF / 0 - 21/03/2022 13:35:49, PROYECTO DE PROSPECTO_VERSION02.PDF / 0 - 21/03/2022 13:35:49, PROYECTO DE RÓTULO DE ENVASE PRIMARIO_VERSION02.PDF / 0 - 21/03/2022 13:35:49, PROYECTO DE RÓTULO DE ENVASE PRIMARIO_VERSION03.PDF / 0 - 21/03/2022 13:35:49, PROYECTO DE RÓTULO DE ENVASE SECUNDARIO_VERSION02.PDF / 0 - 21/03/2022 13:35:49, PROYECTO DE RÓTULO DE ENVASE SECUNDARIO_VERSION03.PDF / 0 - 21/03/2022 13:35:49.

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

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

ARTICULO 5º: Establécese que la firma MERCK SHARP & DOHME CORP. representada por MSD ARGENTINA S.R.L. deberá cumplir con el informe periódico del Plan de Gestión de Riesgo aprobado por la Dirección de Evaluación y Registro de Medicamentos del Instituto Nacional de Medicamentos.

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

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

ARTICULO 8º: Regístrese. Inscríbese el nuevo producto en el Registro Nacional de Especialidades Medicinales. Notifíquese electrónicamente al interesado la presente disposición y los rótulos y prospectos aprobados. Gírese al Departamento de Registro a los fines de confeccionar el legajo correspondiente. Cumplido, archívese.

EXPEDIENTE N°: 1-0047-2001-000664-21-1

rl

Digitally signed by LIMERES Manuel Rodolfo
Date: 2022.07.15 15:33:10 ART
Location: Ciudad Autónoma de Buenos Aires

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

Digitally signed by Gestion Documental
Electronica
Date: 2022.07.15 15:33:21 -03:00

PROYECTO DE RÓTULO SECUNDARIO

TUKYSA®

Tucatinib 150 mg

Comprimidos recubiertos – Vía oral

VENTA BAJO RECETA ARCHIVADA

FORMULA

TUKYSA 150 mg comprimidos recubiertos

Cada comprimido recubierto contiene **150,0 mg de Tucatinib**. Excipientes: copovidona 150,0 mg; crospovidona 60,0 mg; cloruro de sodio 57,75 mg; cloruro de potasio 57,75 mg; carbonato de sodio hidrogenado 18,0 mg; sílica coloidal anhidra 6,0 mg; estearato de magnesio 3,0 mg; celulosa microcristalina 97,5 mg; Opadry II amarillo 85F92727* 18,0 mg.

*Opadry II amarillo contiene: Alcohol polivinílico, dióxido de titanio, macrogol 4000, talco y óxido de hierro amarillo.

POSOLOGÍA Y FORMA DE ADMINISTRACIÓN: Ver prospecto adjunto.

PRESENTACIONES

TUKYSA 150 mg comprimidos recubiertos: Caja conteniendo 84 comprimidos recubiertos

CONDICIONES DE CONSERVACIÓN Y ALMACENAMIENTO

Conservar a temperatura no mayor a 25°C. Mantener el producto en el envase original.

MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS.

ESTE MEDICAMENTO DEBE SER UTILIZADO EXCLUSIVAMENTE BAJO PRESCRIPCIÓN Y VIGILANCIA MÉDICA Y NO PUEDE REPETIRSE SIN NUEVA RECETA.

Fabricado por: **Corden Pharma GmbH**, Otto-Hahn-Strasse, 68723 Plankstadt, Alemania

Acondicionado primario y secundario por: **TjoaPack Netherlands B.V.**, Nieuwe Donk 9, 4879 AC Etten-Leur, Holanda, alternativamente en: **Merck Sharp & Dohme B.V.**, Waarderweg 39, 2031, Haarlem, Holanda.

Importado y comercializado en Argentina por: **MSD Argentina S.R.L.** Cazadores de Coquimbo 2841/57 piso 4, Munro (B1605AZE), Vicente López, Prov. de Buenos Aires. Tel.: 6090-7200. www.msd.com.ar

Directora Técnica: Cristina B. Wiege, Farmacéutica.

Especialidad medicinal autorizada por el Ministerio de Salud.

Certificado N° XXXX



BALONAS Alejandro Hernán
CUIL 20277263820



Alejandro Balonas
Co-Director Técnico y Apoderado
MSD Argentina S.R.L.

LIMERES Manuel Rodolfo
CUIL 20047031932

PROYECTO DE RÓTULO SECUNDARIO

TUKYSA®

Tucatinib 50 mg

Comprimidos recubiertos – Vía oral

VENTA BAJO RECETA ARCHIVADA

FORMULA

TUKYSA 50 mg comprimidos recubiertos

Cada comprimido recubierto contiene **50,0 mg de Tucatinib**. Excipientes: copovidona 50,0 mg; crospovidona 20,0 mg; cloruro de sodio 19,25 mg; cloruro de potasio 19,25 mg; carbonato de sodio hidrogenado 6,0 mg; sílica coloidal anhidra 2,0 mg; estearato de magnesio 1,0 mg; celulosa microcristalina 32,5 mg; Opadry II amarillo 85F92727* 7,0 mg.

*Opadry II amarillo contiene: Alcohol polivinílico, dióxido de titanio, macrogol 4000, talco y óxido de hierro amarillo.

POSOLOGÍA Y FORMA DE ADMINISTRACIÓN: Ver prospecto adjunto.

PRESENTACIONES

TUKYSA 50 mg comprimidos recubiertos: Caja conteniendo 88 comprimidos recubiertos

CONDICIONES DE CONSERVACIÓN Y ALMACENAMIENTO

Conservar a temperatura no mayor a 25°C. Mantener el producto en el envase original.

MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS.

ESTE MEDICAMENTO DEBE SER UTILIZADO EXCLUSIVAMENTE BAJO PRESCRIPCIÓN Y VIGILANCIA MÉDICA Y NO PUEDE REPETIRSE SIN NUEVA RECETA.

Fabricado por: **Corden Pharma GmbH**, Otto-Hahn-Strasse, 68723 Plankstadt, Alemania

Acondicionado primario y secundario por: **TjoaPack Netherlands B.V.**, Nieuwe Donk 9, 4879 AC Etten-Leur, Holanda, alternativamente en: **Merck Sharp & Dohme B.V.**, Waarderweg 39, 2031, Haarlem, Holanda.

Importado y comercializado en Argentina por: **MSD Argentina S.R.L.** Cazadores de Coquimbo 2841/57 piso 4, Munro (B1605AZE), Vicente López, Prov. de Buenos Aires. Tel.: 6090-7200. www.msd.com.ar

Directora Técnica: Cristina B. Wiege, Farmacéutica.

Especialidad medicinal autorizada por el Ministerio de Salud.

Certificado N° XXXX



BALONAS Alejandro Hernán
CUIL 20277263820



Alejandro Balonas
Co-Director Técnico y Apoderado
MSD Argentina S.R.L.

LIMERES Manuel Rodolfo
CUIL 20047031932

TUKYSA®
Tucatinib 150 mg

Lote:

Vto.:



BALONAS Alejandro Hernán
CUIL 20277263820

Confidencial



Alejandro Balonas
Co-Director Técnico y Apoderado
MSD Argentina S.R.L.

LIMERES Manuel Rodolfo
CUIL 20047031932



PROYECTO DE RÓTULO PRIMARIO

TUKYSA®
Tucatinib 50 mg

Lote:

Vto.:



BALONAS Alejandro Hernán
CUIL 20277263820

Confidencial



Alejandro Balonas
Co-Director Técnico y Apoderado
MSD Argentina S.R.L.

LIMERES Manuel Rodolfo
CUIL 20047031932

INFORMACIÓN PARA EL PRESCRIPTOR

TUKYSA®

Tucatinib 50 mg - 150 mg

Comprimidos recubiertos – Vía oral

VENTA BAJO RECETA ARCHIVADA

FORMULA

TUKYSA 50 mg comprimidos recubiertos

Cada comprimido recubierto contiene **50,0 mg de Tucatinib**. Excipientes: copovidona 50,0 mg; crospovidona 20,0 mg; cloruro de sodio 19,25 mg; cloruro de potasio 19,25 mg; carbonato de sodio hidrogenado 6,0 mg; sílica coloidal anhidra 2,0 mg; estearato de magnesio 1,0 mg; celulosa microcristalina 32,5 mg; Opadry II amarillo 85F92727* 7,0 mg.

TUKYSA 150 mg comprimidos recubiertos

Cada comprimido recubierto contiene **150,0 mg de Tucatinib**. Excipientes: copovidona 150,0 mg; crospovidona 60,0 mg; cloruro de sodio 57,75 mg; cloruro de potasio 57,75 mg; carbonato de sodio hidrogenado 18,0 mg; sílica coloidal anhidra 6,0 mg; estearato de magnesio 3,0 mg; celulosa microcristalina 97,5 mg; Opadry II amarillo 85F92727* 18,0 mg.

*Opadry II amarillo contiene: Alcohol polivinílico, dióxido de titanio, macrogol 4000, talco y óxido de hierro amarillo.

Excipientes con efecto conocido

Cada comprimido recubierto de 150 mg contiene 27,64 mg de sodio y 30,29 mg de potasio.

Una dosis de 300 mg de TUKYSA contiene 55,3 mg de sodio y 60,6 mg de potasio.

ACCIÓN TERAPÉUTICA

Grupo farmacoterapéutico: Agentes antineoplásicos, inhibidores de la protein-quinasa, código ATC: L01EH03.

INDICACIONES

TUKYSA está indicado en combinación con trastuzumab y capecitabina para el tratamiento de pacientes adultos con cáncer de mama HER2-positivo localmente avanzado o metastásico que hayan recibido por lo menos dos esquemas de tratamiento anti-HER2 anteriores.

PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

Propiedades farmacodinámicas

Mecanismo de acción

Tucatinib es un inhibidor de la tirosina quinasa reversible, potente y selectivo de HER2. En los ensayos de señalización celular, tucatinib es > 1.000 veces más selectivo para HER2 en comparación con el receptor del factor de crecimiento epidérmico. *In vitro*, tucatinib inhibe la fosforilación de HER2 y HER3, lo que da lugar a la inhibición de la señalización



Alejandro Balonas
Co-Director Técnico y Apoderado
MSD Argentina S.R.L.

celular subsiguiente y la proliferación celular, e induce la muerte de las células cancerosas impulsadas por HER2. *In vivo*, tucatinib inhibe el crecimiento de los tumores impulsados por HER2 y la combinación de tucatinib y trastuzumab mostró una mayor actividad antitumoral *in vitro* e *in vivo* en comparación con cualquiera de los dos medicamentos por separado.

Efectos farmacodinámicos

Electrofisiología cardíaca

Dosis múltiples de tucatinib 300 mg dos veces al día no tuvieron efecto en el intervalo QTc en un estudio TQT realizado en sujetos sanos.

Propiedades farmacocinéticas

La exposición a tucatinib en el plasma (AUC_{inf} y $C_{máx}$) mostró aumentos proporcionales a la dosis con unas dosis orales de 50 a 300 mg (de 0,17 a 1 vez la dosis recomendada). Tucatinib mostró una acumulación de 1,7 veces para el AUC y de 1,5 veces para la $C_{máx}$ después de la administración de 300 mg de tucatinib dos veces al día durante 14 días. El tiempo hasta el estado estacionario fue de aproximadamente 4 días.

Absorción

Después de una dosis oral única de 300 mg de tucatinib, la mediana del tiempo para alcanzar la concentración plasmática máxima fue de aproximadamente 2,0 horas (rango de 1,0 a 4,0 horas).

Efectos de los alimentos

Tras la administración de una dosis única de tucatinib a 11 sujetos después de una comida con alto contenido en grasa (aproximadamente 58% de grasa, 26% de carbohidratos y 16% de proteínas), el AUC_{inf} medio aumentó 1,5 veces, el $T_{máx}$ pasó de 1,5 horas a 4,0 horas, y la $C_{máx}$ permaneció constante. El efecto de los alimentos sobre la farmacocinética de tucatinib no fue clínicamente significativo, por lo que tucatinib puede administrarse sin tener en cuenta los alimentos.

Distribución

El volumen aparente de distribución de tucatinib fue de aproximadamente 1.670 l en sujetos sanos después de una sola dosis de 300 mg. La unión a las proteínas plasmáticas fue del 97,1% en concentraciones clínicamente relevantes.

Biotransformación

Tucatinib se metaboliza principalmente a través del CYP2C8 y en menor medida por medio del CYP3A y la aldehído oxidasa.

Estudios de interacciones farmacológicas in vitro

Tucatinib es un sustrato del CYP2C8 y CYP3A.

Tucatinib es un inhibidor reversible del CYP2C8 y CYP3A y un inhibidor dependiente del tiempo del CYP3A, en concentraciones clínicamente relevantes.

Tucatinib tiene un potencial bajo para inhibir el CYP1A2, CYP2B6, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6 y UGT1A1 en concentraciones clínicamente relevantes.

Tucatinib es un sustrato de la gp-P y la BCRP. Tucatinib no es un sustrato de OAT1, OAT3, OCT1, OCT2, OATP1B1, OATP1B3, MATE1, MATE2-K ni de BSEP.

Tucatinib inhibe el transporte de metformina mediado por MATE1/MATE2-K y el transporte de creatinina mediado por OCT2/MATE1. El aumento de la creatinina sérica observada en los estudios clínicos con tucatinib se debe a la inhibición de la secreción tubular de creatinina a través de OCT2 y MATE1.

Eliminación

Tras una dosis oral única de 300 mg, tucatinib se elimina del plasma con una media geométrica de la semivida de aproximadamente 8,5 horas y un aclaramiento aparente de 148 l/h en sujetos sanos.

Excreción

Tucatinib se elimina predominantemente por la vía hepatobiliar y no se elimina renalmente de manera apreciable. Después de una dosis única oral de 300 mg de ¹⁴C -tucatinib, aproximadamente el 85,8% de la dosis total radiomarcada se recuperó en las heces (el 15,9% de la dosis administrada, como tucatinib inalterado) y el 4,1% en la orina, con una recuperación total general del 89,9% en las 312 horas posteriores a la dosis. En el plasma, aproximadamente el 75,6% de la radiactividad plasmática se mantuvo sin cambios, el 19% se atribuyó a metabolitos identificados y aproximadamente el 5% no se asignó.

Poblaciones especiales

Basado en el análisis farmacocinético poblacional según las características demográficas, la edad (< 65 años (N=211); ≥ 65 años (N=27)), la albúmina (25,0 a 52,0 g/l), el aclaramiento de creatinina (CrCl 60 a 89 ml/min (N=89); CrCl 30 a 59 ml/min (N=5)), el peso corporal (40,7 a 138,0 kg), y la raza (caucásica (N=168), negra (N=53), o asiática (N=10)) no tuvieron un efecto clínicamente relevante sobre la exposición a tucatinib. No se dispone de datos en sujetos con una función renal gravemente deteriorada.

Insuficiencia renal

La farmacocinética de tucatinib no ha sido evaluada en un estudio específico de insuficiencia renal.

Insuficiencia hepática

La insuficiencia hepática leve (Child-Pugh A) y moderada (Child-Pugh B) no tuvo ningún efecto clínicamente relevante en la exposición a tucatinib. El AUC_{inf} de tucatinib se incrementó 1,6 veces en sujetos con deterioro hepático grave (Child-Pugh C) en comparación con sujetos con una función hepática normal. No se dispone de datos en pacientes con cáncer de mama con una función hepática gravemente deteriorada.

POSOLOGÍA Y FORMA DE ADMINISTRACIÓN

El tratamiento con TUKYSA debe ser iniciado y supervisado por un médico con experiencia en la administración de medicamentos contra el cáncer.



Alejandro Balonas
Co-Director Técnico y Apoderado
MSD Argentina S.R.L.

Posología

La dosis recomendada es de 300 mg de tucatinib (dos comprimidos de 150 mg) tomados dos veces al día de forma continua en combinación con trastuzumab y capecitabina, a las dosis descritas en la tabla 1. Para más información, ver el prospecto de los medicamentos de trastuzumab y capecitabina administrados conjuntamente. Los componentes del tratamiento se pueden administrar en cualquier orden.

Tabla 1: Posología recomendada

Tratamiento	Dosis	Días de tratamiento	Momento según la ingesta de alimentos
Tucatinib	300 mg vía oral dos veces al día	Continuo	Con o sin una comida
Capecitabina	1.000 mg/m ² vía oral dos veces al día	Días 1 a 14 cada 21 días	En los 30 minutos posteriores a una comida
Trastuzumab			
Dosificación intravenosa			
Dosis inicial	8 mg/kg vía intravenosa	Día 1	No aplicable
Dosis posteriores	6 mg/kg vía intravenosa	Cada 21 días	
O BIEN			
Dosificación subcutánea	600 mg vía subcutánea	Cada 21 días	

El tratamiento con TUKYSA debe mantenerse hasta progresión de la enfermedad o toxicidad inaceptable.

Dosis olvidada

En el caso de que se olvide una dosis, el paciente debe tomar su siguiente dosis a la hora habitual prevista.

Modificación de la dosis

Las modificaciones recomendadas de la dosis de tucatinib para los pacientes con reacciones adversas (ver "Reacciones Adversas") figura en las Tablas 2 y 3. Consulte en el prospecto de los medicamentos trastuzumab y capecitabina administrados conjuntamente las modificaciones de la dosis por toxicidades que se sospeche que son causadas por los mismos.

Tabla 2: Reducciones recomendadas de la dosis de tucatinib por reacciones adversas

Nivel de dosis	Dosis de tucatinib
Dosis inicial recomendada	300 mg dos veces al día
Primera reducción de dosis	250 mg dos veces al día
Segunda reducción de dosis	200 mg dos veces al día
Tercera reducción de dosis	150 mg dos veces al día ¹

1. TUKYSA se debe suspender de forma permanente en pacientes que no toleren 150 mg por vía oral dos veces al día.

Tabla 3. Modificaciones recomendadas de la dosis de tucatinib por reacciones adversas

Reacción adversa	Gravedad ¹	Modificación de la dosis de tucatinib
Diarrea	Grados 1 y 2	No es necesario modificar la dosis.
	Grado 3 sin tratamiento antidiarreico	Iniciar o reforzar el tratamiento médico apropiado. Suspender tucatinib hasta la recuperación a \leq Grado 1, después reanudar tucatinib al mismo nivel de dosis.
	Grado 3 con tratamiento antidiarreico	Iniciar o reforzar el tratamiento médico apropiado. Suspender tucatinib hasta la recuperación a \leq Grado 1, después reanudar tucatinib con el siguiente nivel de dosis más bajo.
	Grado 4	Suspender tucatinib de forma permanente.
Aumento de la ALAT, ASAT o bilirrubina ²	Grado 1 bilirrubina ($>$ LSN a $1,5 \times$ LSN)	No es necesario modificar la dosis.
	Grado 2 bilirrubina ($>$ $1,5$ a $3 \times$ LSN)	Suspender tucatinib hasta la recuperación a \leq Grado 1, después reanudar tucatinib al mismo nivel de dosis.
	Grado 3 ALAT o ASAT ($>$ 5 a $20 \times$ LSN) O BIEN Grado 3 bilirrubina ($>$ 3 a $10 \times$ LSN)	Suspender tucatinib hasta la recuperación a \leq Grado 1, después reanudar tucatinib con el siguiente nivel de dosis más bajo.
	Grado 4 ALAT o ASAT ($>$ $20 \times$ LSN) O BIEN Grado 4 bilirrubina ($>$ $10 \times$ LSN)	Suspender tucatinib de forma permanente.
	ALAT o ASAT $>$ $3 \times$ LSN Y Bilirrubina $>$ $2 \times$ LSN	Suspender tucatinib de forma permanente.
	Otras reacciones adversas	Grados 1 y 2
	Grado 3	Suspender tucatinib hasta la recuperación a \leq Grado 1, después reanudar tucatinib con el siguiente nivel de dosis más bajo.

	Grado 4	Suspender tucatinib de forma permanente.
--	---------	--

1. Los grados están basados en los Criterios de Terminología Común para Reacciones Adversas del Instituto Nacional del Cáncer (National Cancer Institute), Versión 4.03
2. Abreviaturas: LSN = límite superior normal; ALAT = alanina aminotransferasa; ASAT = aspartato aminotransferasa.

Coadministración con inhibidores del CYP2C8

Debe evitarse el uso concomitante con inhibidores potentes del CYP2C8. Si no puede evitarse la coadministración con un inhibidor fuerte del CYP2C8, la dosis inicial de tucatinib se debe reducir a 100 mg por vía oral dos veces al día. Después de suspender el inhibidor potente del CYP2C8 durante 3 vidas medias de eliminación, se debe reanudar la dosis de tucatinib tomada antes de iniciar el inhibidor (ver "Advertencias y precauciones especiales de uso" e "Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción"). Se debe aumentar la vigilancia de la toxicidad de TUKYSA cuando se administre con inhibidores moderados del CYP2C8.

Poblaciones especiales

Personas de edad avanzada

No se requiere un ajuste de la dosis en los pacientes de ≥ 65 años (ver "Propiedades farmacocinéticas"). Tucatinib no se ha investigado en pacientes mayores de 80 años.

Insuficiencia renal

No se requiere un ajuste de la dosis en los pacientes con insuficiencia renal leve, moderada o grave (ver "Propiedades farmacocinéticas").

Insuficiencia hepática

No se requiere un ajuste de la dosis en los pacientes con insuficiencia hepática leve o moderada (ver "Propiedades farmacocinéticas"). 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 TUKYSA en pacientes pediátricos. No se dispone de datos.

Forma de administración

TUKYSA es para uso por vía oral. Los comprimidos deben tragarse enteros y no deben masticarse, triturarse ni dividirse antes de tragarlos (ver "Propiedades farmacocinéticas").

TUKYSA debe tomarse aproximadamente con 12 horas de diferencia, a la misma hora todos los días, con o sin una comida. TUKYSA puede tomarse al mismo tiempo con capecitabina.

CONTRAINDICACIONES

Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes incluidos en la formulación.



Alejandro Balonas
Co-Director Técnico y Apoderado
MSD Argentina S.R.L.

ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES ESPECIALES DE EMPLEO

Pruebas de laboratorio

Aumento de la ALAT, ASAT y la bilirrubina

Se ha descrito un aumento de la ALAT, la ASAT y la bilirrubina durante el tratamiento con tucatinib (ver "Reacciones adversas"). Se deben controlar la ALAT, la ASAT 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 (ver "Posología y forma de administración").

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 (ver "Reacciones adversas"). 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 (ver "Reacciones adversas"). 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 (ver sección 4.2). Se deben realizar las pruebas diagnósticas si 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 embriofetal

Basándose en las conclusiones de los estudios realizados en animales y su mecanismo de acción, tucatinib puede causar efectos perjudiciales en el feto si se administra a una mujer embarazada. En estudios de reproducción del animal, la administración de tucatinib a conejas preñadas durante la organogénesis causó anomalías fetales en las conejas expuestas a dosis similares a las exposiciones clínicas a la dosis recomendada.

Las mujeres embarazadas deben ser informadas sobre el riesgo potencial para el feto. A las mujeres en edad fértil se les debe aconsejar que utilicen métodos anticonceptivos eficaces durante el tratamiento y hasta por lo menos 1 semana después de la última dosis (ver "Fertilidad, embarazo y lactancia"). También se debe aconsejar a los pacientes masculinos con parejas femeninas en edad fértil que utilicen un método anticonceptivo eficaz durante y hasta por lo menos 1 semana después de la última dosis del tratamiento.

Sustratos sensibles del CYP3A

Tucatinib es un inhibidor potente del CYP3A. Por lo tanto, tucatinib tiene la capacidad de interactuar con los medicamentos que son metabolizados por el CYP3A, lo que puede resultar en un aumento de las concentraciones plasmáticas del otro medicamento (ver "Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción"). Cuando tucatinib se administra junto con otros medicamentos, se debe consultar en el prospecto del otro medicamento las

recomendaciones relativas a la coadministración con inhibidores del CYP3A. Debe evitarse el tratamiento concomitante de tucatinib con sustratos del CYP3A cuando unos cambios mínimos de concentración puedan provocar reacciones adversas graves o con riesgo de vida. Si el uso concomitante es inevitable, la dosis del sustrato del CYP3A se debe reducir de acuerdo con el prospecto del medicamento concomitante.

Sustratos de la gpP

El uso concomitante de tucatinib con un sustrato de la gpP aumentó las concentraciones plasmáticas del sustrato de la gpP, lo cual puede aumentar la toxicidad asociada al sustrato de la gpP. Se debe considerar la posibilidad de reducir la dosis de los sustratos de la gpP (incluyendo sustratos sensibles en el intestino como dabigatrán) de acuerdo el prospecto del medicamento concomitante, además los sustratos de la gpP se deben administrar con precaución cuando los cambios mínimos de concentración puedan provocar toxicidades graves o que supongan un riesgo de vida.

Inductores potentes del CYP3A o moderados del CYP2C8

El uso concomitante de tucatinib con un inductor potente del CYP3A o moderado del CYP2C8 disminuye las concentraciones de tucatinib, lo cual puede reducir la actividad de tucatinib. Se debe evitar el uso concomitante con un inductor potente del CYP3A o un inductor moderado del CYP2C8.

Inhibidores potentes o moderados del CYP2C8

El uso concomitante de tucatinib con un inhibidor potente del CYP2C8 aumenta las concentraciones de tucatinib, lo cual puede aumentar el riesgo de toxicidad de tucatinib. Se debe evitar el uso concomitante con inhibidores fuertes del CYP2C8 (ver "Posología y formas de administración").

No hay datos clínicos sobre el impacto del uso concomitante de inhibidores moderados del CYP2C8 en las concentraciones de tucatinib. Se debe aumentar la vigilancia de la toxicidad de tucatinib cuando se administre con inhibidores moderados del CYP2C8.

Información sobre los excipientes

Este medicamento contiene 55,3 mg de sodio por dosis de 300 mg. Esto es equivalente al 2,75% de la ingesta máxima diaria de sodio recomendada para un adulto.

Este medicamento contiene 60,6 mg de potasio por dosis de 300 mg, lo que debe tenerse en cuenta en pacientes con insuficiencia renal o en pacientes con dietas pobres en potasio (dietas con un contenido bajo de potasio).

INTERACCIÓN CON OTROS MEDICAMENTOS Y OTRAS FORMAS DE INTERACCIÓN

Tucatinib se metaboliza principalmente por el CYP2C8. Tucatinib es un inhibidor del CYP3A basado en el metabolismo e inhibe los transportadores renales de la metformina y creatinina. Tucatinib es un sustrato de la gpP.

Efectos de otros medicamentos sobre tucatinib

Inductores del CYP3A/CYP2C8



Alejandro Balonas
Co-Director Técnico y Apoderado
MSD Argentina S.R.L.

Un estudio clínico de interacciones farmacológicas demostró que la administración conjunta de una dosis única de 300 mg de tucatinib con rifampicina (un inductor potente del CYP3A y moderado del CYP2C8) conducía a una reducción de las concentraciones de tucatinib (0,6 veces la $C_{m\acute{a}x}$ (IC 90%: 0,5; 0,8) y 0,5 veces el AUC (IC 90%: 0,4; 0,6)). Debe evitarse la administración conjunta de tucatinib con inductores potentes del CYP3A o moderados del CYP2C8 como la rifampicina, la fenitoína, la hierba de San Juan o la carbamazepina, ya que esto puede dar lugar a una disminución de la actividad de tucatinib (ver "Advertencias y precauciones especiales de uso").

Inhibidores del CYP2C8

Un estudio clínico de interacciones farmacológicas demostró que la administración conjunta de una dosis única de 300 mg de tucatinib con gemfibrozil (un inhibidor potente del CYP2C8) conducía a un aumento de las concentraciones de tucatinib (1,6 veces la $C_{m\acute{a}x}$ (IC 90%: 1,5; 1,8) y 3,0 veces el AUC (IC 90%: 2,7; 3,5)). Debe evitarse la administración conjunta de tucatinib con inhibidores potentes del CYP2C8, como gemfibrozil, ya que esto puede a

Inhibidores del CYP3A

Un estudio clínico de interacciones farmacológicas demostró que la administración conjunta de una dosis única de 300 mg de tucatinib con itraconazol (un inhibidor potente del CYP3A) conducía a un aumento de las concentraciones de tucatinib (1,3 veces la $C_{m\acute{a}x}$ (IC 90%: 1,2; 1,4) y 1,3 veces el AUC (IC 90%: 1,3; 1,4)). No se requiere un ajuste de la dosis.

Inhibidores de la bomba de protones

En los estudios clínicos de interacciones farmacológicas realizados con tucatinib, no se observaron interacciones farmacológicas cuando tucatinib se combinaba con omeprazol (un inhibidor de la bomba de protones). No se requiere un ajuste de la dosis.

Efectos de tucatinib sobre otros medicamentos

Sustratos del CYP3A

Tucatinib es un inhibidor potente del CYP3A. Un estudio clínico de interacciones farmacológicas demostró que la administración conjunta de tucatinib con midazolam (un sustrato sensible del CYP3A) conducía a un aumento de las concentraciones de midazolam (3,0 veces la $C_{m\acute{a}x}$ (IC 90%: 2,6; 3,4) y 5,7 veces el AUC (IC 90%: 5,0; 6,5)). La administración conjunta de tucatinib con sustratos sensibles del CYP3A como alfentanilo, avanafil, buspirona, darifenacina, darunavir, ebastina, everólimus, ibrutinib, lomitapida, lovastatina, midazolam, naloxegol, saquinavir, simvastatina, sirólimus, tacrólimus, tipranavir, triazolam y vardenafil puede aumentar sus exposiciones sistémicas, lo que puede aumentar la toxicidad asociada a un sustrato de CYP3A. Debe evitarse el uso concomitante de tucatinib con sustratos del CYP3A, cuando los cambios mínimos de concentración pueden dar lugar a toxicidades graves o que supongan un riesgo de vida. Si el uso concomitante es inevitable, la dosis del sustrato del CYP3A se debe reducir de acuerdo con el prospecto del medicamento concomitante.

Sustratos de la gp-P



Alejandro Balonas
Co-Director Técnico y Apoderado
MSD Argentina S.R.L.

Un estudio clínico de interacciones farmacológicas demostró que la administración conjunta de tucatinib con digoxina (un sustrato sensible de la gp-P) conducía a un aumento de las concentraciones de digoxina (2,4 veces la $C_{m\acute{a}x}$ (IC 90%: 1,9; 2,9) y 1,5 veces el AUC (IC 90%: 1,3; 1,7)). El uso concomitante de tucatinib con un sustrato de la gp-P puede aumentar las concentraciones plasmáticas del sustrato de la gp-P, lo cual puede aumentar la toxicidad asociada al sustrato de la gp-P. Se debe considerar la posibilidad de reducir la dosis de los sustratos de la gpP (incluyendo sustratos sensibles en el intestino como dabigatrán) de acuerdo con el prospecto del medicamento concomitante, además los sustratos de la gpP se deben administrar con precaución cuando los cambios mínimos de concentración pueden provocar toxicidades graves o que supongan un riesgo de vida (ver "Advertencias y precauciones especiales de uso").

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 $C_{m\acute{a}x}$ (IC 90%: 1,4; 2,1) y 1,7 veces el AUC (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 $C_{m\acute{a}x}$ (IC 90%: 1,0; 1,2) y 1,4 veces el AUC (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.

FERTILIDAD, EMBARAZO Y LACTANCIA

Mujeres en edad fértil / Anticoncepción en hombres y mujeres

Sobre la base de las conclusiones en animales, tucatinib puede causar efectos farmacológicos perjudiciales cuando se administra a las mujeres durante el embarazo, así como en el feto o recién nacido. Se debe aconsejar a las mujeres en edad fértil que eviten quedar embarazadas y que utilicen métodos anticonceptivos eficaces durante el tratamiento y hasta por lo menos 1 semana después del mismo. También se debe aconsejar a los pacientes varones con parejas femeninas en edad fértil que utilicen métodos anticonceptivos eficaces durante el tratamiento y hasta por lo menos 1 semana después del mismo (ver "Advertencias y precauciones especiales de uso").

Por favor, consultar también la sección "Fertilidad, embarazo y lactancia" de los prospectos de trastuzumab y capecitabina.

Embarazo

No se dispone de datos sobre el uso de tucatinib en mujeres embarazadas. Los estudios en animales han demostrado toxicidad para la reproducción (ver "Datos preclínicos de seguridad"). TUKYSA 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

Se desconoce si tucatinib/metabolitos se excreta en la leche materna. No se puede excluir el riesgo en recién nacidos/niños. Debe interrumpirse la lactancia durante el tratamiento con TUKYSA. La lactancia puede reanudarse 1 semana después del tratamiento.

Fertilidad

No se han realizado estudios de fertilidad en hombres ni en mujeres. En base de los resultados de los estudios realizados en animales, tucatinib puede afectar la fertilidad en las mujeres en edad fértil (ver "Datos preclínicos de seguridad").

DATOS PRECLÍNICOS SOBRE SEGURIDAD

No se han realizado estudios de potencial carcinogénico con tucatinib.

En la batería estándar de ensayos de genotoxicidad, tucatinib no fue clastogénico ni mutagénico.

En los estudios de toxicidad a dosis repetidas en ratas, se observó una disminución de los quistes de cuerpo lúteo/corpus luteum, un aumento de las células intersticiales del ovario, la atrofia del útero y la mucificación de la vagina a dosis de ≥ 6 mg/kg/día administrados dos veces al día, lo que equivale a 0,09 veces la exposición en humanos basada en AUC_{0-12} a la dosis recomendada. No se observaron efectos histológicos en los tractos reproductores masculino o femenino en los monos cynomolgus ni en los tractos reproductores masculinos en las ratas a dosis que dieron lugar a exposiciones de hasta 8 veces (en el mono) o 13 veces (en la rata) la exposición en humanos a la dosis recomendada basada en el AUC_{0-12} .

Se realizaron estudios de desarrollo embrionario y fetal en conejos y ratas. En las conejas preñadas se observaron más resorcciones, porcentajes menores de fetos vivos y malformaciones esqueléticas, viscerales y externas en los fetos a dosis de ≥ 90 mg/kg/día. A esta dosis, la exposición materna es prácticamente equivalente a la exposición en humanos a la dosis recomendada en base al AUC. En ratas preñadas, se observó una disminución del peso corporal de la madre y un aumento del peso corporal a dosis de ≥ 90 mg/kg/día. Los efectos fetales de disminución del peso y retraso en la osificación se observaron a ≥ 120 mg/kg/día. A esta dosis, la exposición materna es aproximadamente 6 veces mayor que la exposición en humanos a la dosis recomendada en base al AUC.

EFFECTOS SOBRE LA CAPACIDAD PARA CONDUCIR Y UTILIZAR MÁQUINAS



Alejandro Balonas
Co-Director Técnico y Apoderado
MSD Argentina S.R.L.

La influencia de TUKYSA 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

Resumen del perfil de seguridad

Las reacciones adversas notificadas con más frecuencia durante el tratamiento de grados 3 y 4 ($\geq 5\%$) fueron diarrea (13%), elevación de la ALAT (6%) y de la ASAT (5%).

Se produjeron reacciones adversas graves en el 29% de los pacientes tratados con tucatinib, incluyendo diarrea (4%), vómitos (3%) y náuseas (2%).

En el 6% de los pacientes se presentaron reacciones adversas que provocaron la suspensión de TUKYSA; las reacciones adversas más frecuentes que provocaron la suspensión fueron diarrea (1%) y elevación de la ALAT (1%).

En el 23% de los pacientes se presentaron reacciones adversas que llevaron a la reducción de la dosis de TUKYSA; las reacciones adversas más frecuentes que llevaron a la reducción de la dosis fueron diarrea (6%), elevación de la ALAT (5%) y elevación de la ASAT (4%).

Tabla de reacciones adversas

Los datos resumidos en esta sección reflejan la exposición a TUKYSA en 431 pacientes con cáncer de mama HER2-positivo localmente avanzado irreseccable o metastásico que recibieron TUKYSA en combinación con trastuzumab y capecitabina en dos estudios, HER2CLIMB y ONT-380-005 (ver "Propiedades farmacodinámicas"). La mediana de la duración de la exposición a TUKYSA en estos estudios fue de 7,4 meses (rango < 0,1 a 43,6).

Las reacciones adversas observadas durante el tratamiento se enumeran en esta sección por categoría de frecuencia. Las categorías de frecuencia se definen de la siguiente manera: muy frecuentes ($\geq 1/10$); frecuentes ($\geq 1/100$ a < 1/10); poco frecuentes ($\geq 1/1.000$ a < 1/100); raras ($\geq 1/10.000$ a < 1/1.000); muy raras (< 1/10.000); frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles).

Tabla 4. Reacciones adversas

Sistema de clasificación de órganos	Frecuencia	Reacción adversa
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	Muy frecuentes	Epistaxis
Trastornos gastrointestinales	Muy frecuentes	Diarrea, náuseas, vómitos, estomatitis ¹
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Muy frecuentes	Exantema ²
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo	Muy frecuentes	Artralgia

Exploraciones complementarias	Muy frecuentes	Aumento de ASAT, aumento de ALAT, aumento de la bilirrubina en sangre ³ , disminución de peso
--------------------------------------	----------------	--

1. La estomatitis incluye estomatitis, dolor orofaríngeo, ulceración de la boca, dolor oral, ulceración de los labios, glosodinia, ampollas en la lengua, ampollas en los labios, disestesia oral, ulceración de la lengua, aftas.

2. El exantema incluye exantema maculo-papular, exantema, dermatitis acneiforme, eritema, exantema macular, exantema papular, exantema pustular, exantema pruriginoso, exantema eritematoso, exfoliación de la piel, urticaria, dermatitis alérgica, eritema palmar, eritema plantar y toxicidad cutánea.

3. El aumento de la bilirrubina en la sangre también incluye la hiperbilirrubinemia.

Descripción de reacciones adversas seleccionadas

Aumento de la ALAT, ASAT o bilirrubina

En el estudio HER2CLIMB, el aumento de la ALAT, ASAT o la bilirrubina se produjo en el 41% de los pacientes tratados con tucatinib en combinación con trastuzumab y capecitabina. En el 9% de los pacientes se produjeron eventos de grado 3 y superiores. El aumento de la ALAT, la ASAT o la bilirrubina provocó una reducción de la dosis en el 9% de los pacientes y la suspensión del tratamiento en el 1,5% de los pacientes. La mediana del tiempo transcurrido hasta la aparición de aumento de la ALAT, ASAT o bilirrubina de cualquier grado fue de 37 días; el 84% de los eventos se resolvieron, con una mediana de tiempo hasta la resolución de 22 días. Se debe considerar la posibilidad de monitorear y modificar la dosis (incluida la suspensión) (ver "Advertencias y precauciones especiales de uso").

Diarrea

En el estudio HER2CLIMB, la diarrea se produjo en el 82% de los pacientes tratados con tucatinib en combinación con trastuzumab y capecitabina. En el 13% de los pacientes se produjeron eventos de diarrea de grado 3 y superiores. Dos pacientes que desarrollaron diarrea de grado 4 murieron posteriormente, con diarrea como contribuyente a la muerte. 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. La mediana del tiempo transcurrido hasta la aparición de diarrea de cualquier grado fue de 12 días; el 81% de los eventos de diarrea se resolvieron, con una mediana de tiempo hasta la resolución de 8 días.

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 reportaron eventos de diarrea. La duración media del uso de antidiarreicos fue de 3 días por ciclo (ver "Advertencias y precauciones especiales de uso").

Creatinina elevada sin afectación de la función renal

Se ha observado un aumento de la creatinina sérica en pacientes tratados con tucatinib debido a la inhibición del transporte tubular renal de la creatinina sin afectar a la función glomerular. En los estudios clínicos, los aumentos de la creatinina sérica (aumento medio del 30%) se produjeron dentro del primer ciclo de tucatinib, se mantuvieron elevados pero estables a lo largo del tratamiento y fueron reversibles al suspender el tratamiento.

Poblaciones especiales



Alejandro Balonas
Co-Director Técnico y Apoderado
MSD Argentina S.R.L.

Personas de edad avanzada

En el estudio HER2CLIMB, 82 pacientes que recibieron tucatinib eran ≥ 65 años, de los cuales 8 pacientes eran ≥ 75 años. La incidencia de reacciones adversas graves fue del 34% en los pacientes ≥ 65 años, en comparación con el 28% en los pacientes < 65 años. Había muy pocos pacientes ≥ 75 años como para evaluar las diferencias en cuanto a la seguridad.

Reporte de sospechas de reacciones adversas

Es importante reportar sospechas de reacciones adversas al medicamento tras su autorización. Ello permite un monitoreo continuo de la relación beneficio/riesgo del medicamento. Se invita a los profesionales sanitarios a reportar las sospechas de reacciones adversas.

ESTUDIOS CLÍNICOS

Eficacia clínica y seguridad

La eficacia de tucatinib en combinación con trastuzumab y capecitabina fue evaluada en un estudio internacional aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo y con comparador activo (HER2CLIMB). Los pacientes incluidos padecían cáncer de mama HER2-positivo localmente avanzado irreseccable o metastásico, con o sin metástasis cerebrales, y habían recibido un tratamiento previo con trastuzumab, pertuzumab y trastuzumab emtansina (T-DM1) por separado o en combinación, en el contexto neoadyuvante, adyuvante o metastásico. La sobreexpresión o amplificación de HER2 fue confirmada por análisis de un laboratorio central.

Se permitió la inclusión de pacientes con metástasis cerebrales, incluidos los que presentaban lesiones no tratadas o en progresión, siempre y cuando fueran neurológicamente estables y no requirieran radioterapia o cirugía cerebral inmediata. Los pacientes que requerían una intervención local inmediata podían recibir tratamiento local y ser incluidos posteriormente. El estudio incluyó a pacientes con metástasis cerebrales no tratadas y a pacientes con metástasis cerebrales tratadas, estables o en progresión, desde la última radioterapia o cirugía cerebral. Los pacientes fueron excluidos del estudio si habían recibido corticoesteroides sistémicos (≥ 2 mg diarios en total de dexametasona o equivalente) para el control de los síntomas de las metástasis en el SNC en los 28 días anteriores a la primera dosis del tratamiento del estudio. El estudio también excluyó a los pacientes con enfermedad leptomeníngea.

Se excluyeron los pacientes que habían sido tratados previamente con inhibidores de la tirosina quinasa asociados a HER2, con la excepción de los pacientes que habían recibido lapatinib durante ≤ 21 días y que fue suspendido por razones distintas a la progresión de la enfermedad o la toxicidad grave. En el caso de pacientes con tumores positivos a receptores hormonales, la terapia endócrina no estaba permitida como terapia concomitante, con la excepción de los agonistas de la hormona liberadora de gonadotropina utilizados para la supresión ovárica en mujeres premenopáusicas.

Un total de 612 pacientes fueron asignados al azar en una relación 2:1 para recibir tucatinib en combinación con trastuzumab y capecitabina (N=410) o placebo en combinación con trastuzumab y capecitabina (N=202). La aleatorización se estratificó según la presencia o antecedentes de metástasis cerebrales (sí o no), el estado según la escala del Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) (0 o 1), y la región (EE.UU., Canadá o el resto del mundo).

Los datos demográficos de los pacientes estaban equilibrados entre los grupos de tratamiento. La mediana de la edad fue de 54 años (rango de 25 a 82); 116 (19%) pacientes tenían 65 años o más. 444 pacientes eran blancos (73%) y 607 eran mujeres (99%). 314 (51%) tenían un estado ECOG de 1 y 298 pacientes (49%) tenían una ECOG de 0. El 60% tenía una enfermedad positiva a los receptores de estrógeno y/o progesterona. El 48% de los pacientes tenía presencia o antecedentes de metástasis cerebrales; de éstos, el 23% presentaba metástasis cerebrales no tratadas, el 40% metástasis cerebrales tratadas pero estables, y el 37% metástasis cerebrales tratadas pero en progresión radiográfica. Además, el 49% de los pacientes tenía metástasis en los pulmones, el 35% metástasis en el hígado y el 14% metástasis cutáneas. Los pacientes tenían una mediana de 4 (rango de 2 a 17) líneas previas de terapia sistémica y una mediana de 3 (rango de 1 a 14) líneas previas de terapia sistémica en el caso de metástasis. Todos los pacientes habían recibido tratamientos anteriormente a base de trastuzumab y trastuzumab emtansina, mientras que todos los pacientes, excepto dos, habían recibido tratamiento anteriormente a base de pertuzumab.

Se les administró 300 mg de tucatinib o placebo por vía oral dos veces al día, hasta la progresión de la enfermedad o toxicidad inaceptable. El trastuzumab se administró por vía intravenosa con una dosis de carga de 8 mg/kg el día 1 del ciclo 1, seguido de una dosis de mantenimiento de 6 mg/kg el día 1 de cada ciclo subsiguiente de 21 días. Una opción de dosificación alternativa para trastuzumab fue una dosis fija de 600 mg administrada por vía subcutánea el día 1 de cada ciclo de 21 días. La capecitabina se administró a una dosis de 1.000 mg/m² por vía oral dos veces al día los días 1 a 14 de cada ciclo de 21 días.

El objetivo primario fue la sobrevida libre de progresión (SLP) obtenida mediante una revisión central independiente ciega (BICR) en los primeros 480 pacientes aleatorizados. En esta población, la duración media de la exposición a tucatinib fue de 7,3 meses (rango de < 0,1 a 35,1) para los pacientes del grupo de tucatinib + trastuzumab + capecitabina, en comparación con los 4,4 meses (rango de < 0,1 a 24,0) de placebo para los pacientes del grupo de placebo + trastuzumab + capecitabina. Se observaron diferencias similares en la exposición a trastuzumab y capecitabina.

Los objetivos secundarios se evaluaron en todos los pacientes aleatorizados (N=612) e incluyeron la sobrevida global (SG), la SLP entre los pacientes con antecedentes o presencia de metástasis cerebrales (SLPMetsCerebr) y la tasa de respuesta objetiva (TRO) confirmada.

Los resultados de la eficacia se resumen en la tabla 5 y las figuras 1 a 3.

Los resultados de los objetivos primarios y secundarios claves fueron consistentes en todos los subgrupos preespecificados: estado de los receptores hormonales, presencia o antecedentes de metástasis cerebrales, estado de ECOG y región. La SLP determinada por el investigador fue consistente con la SLP obtenida por la BICR.

Tabla 5. Resultados de eficacia del estudio HER2CLIMB

	Tucatinib+Trastuzumab+Capecitabina	Placebo+Trastuzumab+Capecitabina
SLP¹	N=320	N=160
Número de eventos (%)	178 (56)	97 (61)

Hazard ratio (IC 95%) ²	0,54 (0,42; 0,71)	
Valor de p ³	<0,00001	
Mediana (meses) (IC 95%)	7,8 (7,5; 9,6)	5,6 (4,2; 7,1)
SG	N=410	N=202
Número de muertes, n (%)	130 (32)	85 (42)
Hazard ratio (IC 95%) ²	0,66 (0,5; 0,87)	
Valor de p ³	0,00480	
Mediana de SG (meses) (IC 95%)	21,9 (18,3; 31,0)	17,4 (13,6; 19,9)
SLP_{MetsCerebr}⁴	N=198	N=93
Número de eventos (%)	106 (53,5)	51 (54,8)
Hazard ratio (IC 95%) ²	0,48 (0,34; 0,69)	
Valor de p ³	<0,00001	
Mediana (meses) (IC 95%)	7,6 (6,2; 9,5)	5,4 (4,1; 5,7)
TRO confirmada para pacientes con enfermedad medible	N=340	N=171
TRO (IC 95%) ⁵	40,6 (35,3; 46,0)	22,8 (16,7; 29,8)
Valor de p ⁶	0,00008	
RC (%)	3 (0,9)	2 (1,2)
RP (%)	135 (39,7)	37 (21,6)
DDR		
Mediana de la DDR en meses (IC 95%) ⁷	8,3 (6,2; 9,7)	6,3 (5,8; 8,9)

BICR=revisión central independiente cegada; IC=intervalo de confianza; SLP=sobrevida libre de progresión;

SG=sobrevida global; TRO=tasa de respuesta objetiva; RC=respuesta completa, RP=respuesta parcial; DDR=duración de la respuesta.

1. El análisis primario de la SLP se realizó en los primeros 480 pacientes aleatorizados. SLP basada en los análisis de Kaplan-Meier.
2. El Hazard ratio y los intervalos de confianza del 95% se basan en el modelo de regresión de Cox estratificado de riesgos proporcionales que controla los factores de estratificación (presencia o antecedentes de metástasis cerebrales, estado de la Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) y región del mundo).
3. Valor de p de dos colas basado en el procedimiento de realeatorización que controla los factores de estratificación.
4. El análisis incluye a los pacientes con antecedentes o presencia de metástasis cerebrales parenquimatosas al inicio, incluidas las lesiones diana y no diana. No incluye a los pacientes con lesiones durales solamente.
5. Intervalo de confianza exacto del 95% de dos colas, calculado con el método Clopper-Pearson.
6. Prueba Cochran-Mantel-Haenszel que controla los factores de estratificación (presencia o antecedentes de metástasis cerebrales, estado del Grupo de Oncología Cooperativo del Este (ECOG) y región del mundo).
7. Calculado con el método de transformación log-log complementaria.

Figura 1: Curvas de Kaplan-Meier de supervivencia libre de progresión (según BICR)

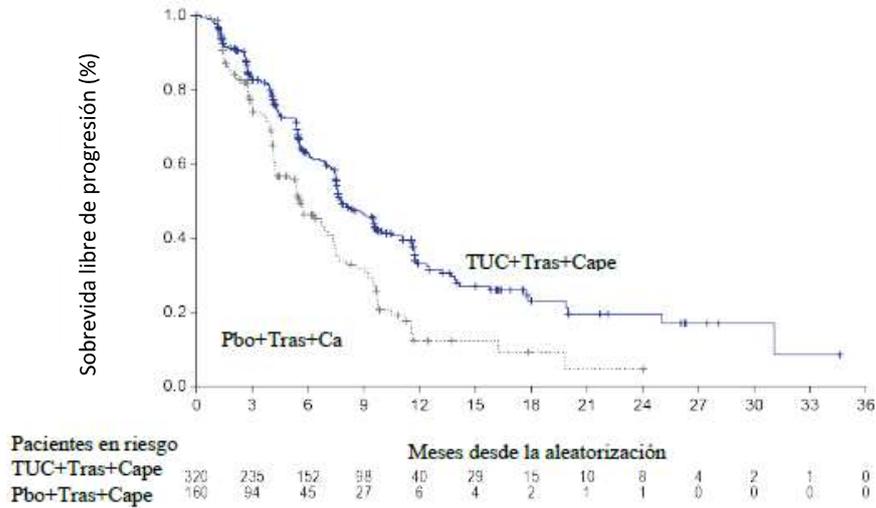


Figura 2: Curvas de Kaplan-Meier de sobrevida global

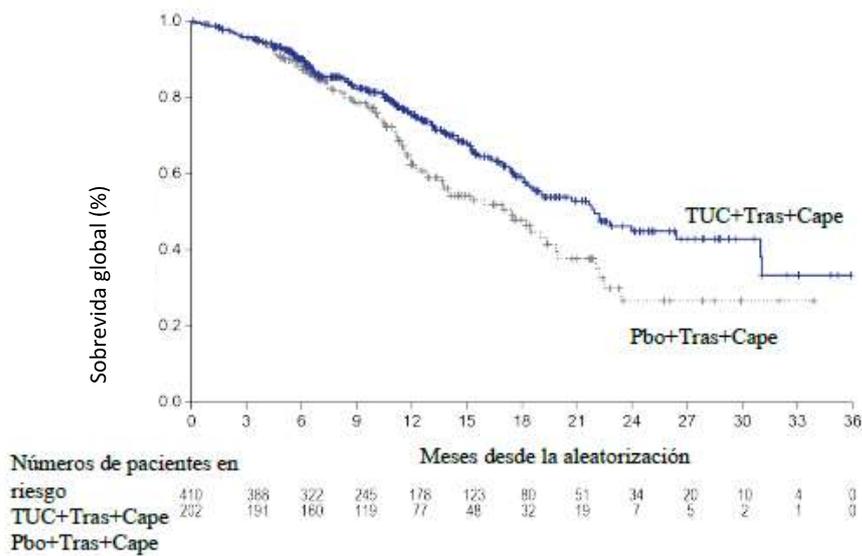
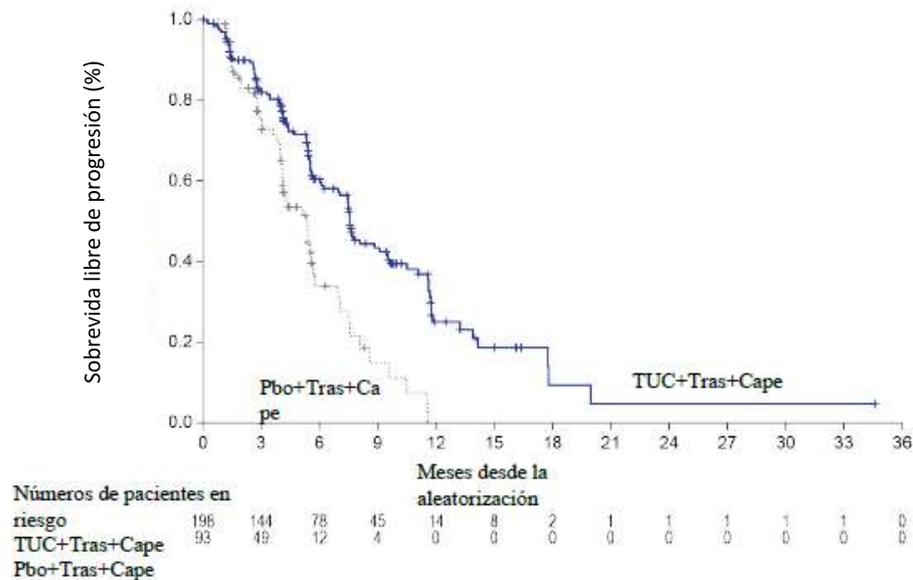


Figura 3: Curvas de Kaplan-Meier de sobrevida libre de progresión (según BICR) en pacientes con metástasis cerebrales



SOBREDOSIS

No existe un antídoto específico, y se desconoce el beneficio de la hemodiálisis para el tratamiento de la sobredosis de tucatinib. En caso de sobredosis, el tratamiento con tucatinib se debe interrumpir y se deben instaurar medidas generales de apoyo.

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

Hospital de pediatría Ricardo Gutiérrez: (011) 4962-6666/2247, 0800-444-8694

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

PRESENTACIONES

TUKYSA 50 mg comprimidos recubiertos: Caja conteniendo 88 comprimidos recubiertos

TUKYSA 150 mg comprimidos recubiertos: Caja conteniendo 84 comprimidos recubiertos

CONDICIONES DE CONSERVACIÓN Y ALMACENAMIENTO

Conservar a temperatura no mayor a 25°C.

MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS.

ESTE MEDICAMENTO DEBE SER UTILIZADO EXCLUSIVAMENTE BAJO PRESCRIPCIÓN Y VIGILANCIA MÉDICA Y NO PUEDE REPETIRSE SIN NUEVA RECETA.

Especialidad medicinal autorizada por el Ministerio de Salud.

Certificado N° XXXX

Fabricado por:

Corden Pharma GmbH, Otto-Hahn-Strasse, 68723 Plankstadt, Alemania



Alejandro Balonas
Co-Director Técnico y Apoderado
MSD Argentina S.R.L.



INDUSTRIA ALEMANA

Acondicionado primario y secundario por:

TjoaPack Netherlands B.V., Nieuwe Donk 9, 4879 AC Etten-Leur, Holanda, alternativamente en:

Merck Sharp & Dohme B.V., Waarderweg 39, 2031, Haarlem, Holanda.

Importado y comercializado en Argentina por: **MSD Argentina S.R.L.** Cazadores de Coquimbo 2841/57 piso 4, Munro (B1605AZE), Vicente López, Prov. de Buenos Aires. Tel.: 6090-7200. www.msd.com.ar

Directora Técnica: Cristina B. Wiege, Farmacéutica.

Última revisión ANMAT:



BALONAS Alejandro Hernán
CUIL 20277263820



Alejandro Balonas
Co-Director Técnico y Apoderado
MSD Argentina S.R.L.

LIMERES Manuel Rodolfo
CUIL 20047031932

INFORMACIÓN PARA EL PACIENTE

TUKYSA®

Tucatinib 50 mg - 150 mg

Comprimidos recubiertos – Vía oral

VENTA BAJO RECETA ARCHIVADA

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

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

Contenido del prospecto

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

1. Qué es TUKYSA y para qué se utiliza

Qué es TUKYSA

TUKYSA es un medicamento para el cáncer de mama. 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.

Para qué se utiliza TUKYSA

TUKYSA se utiliza para adultos que tienen cáncer de mama que:

- poseen un receptor (diana) en las células cancerosas denominado receptor 2 del factor de crecimiento epidérmico humano (cáncer de mama HER2-positivo)
- se ha extendido más allá del tumor original o a otros órganos como el cerebro, o no puede ser eliminado mediante cirugía
- ha sido tratado previamente con otros tratamientos para el cáncer de mama

TUKYSA se toma con dos otros medicamentos contra el cáncer, **trastuzumab y capecitabina**. Existen prospectos aparte para los pacientes sobre estos medicamentos. **Pida a su médico** que le informe sobre ellos.



Alejandro Balonas
Co-Director Técnico y Apoderado
MSD Argentina S.R.L.

Cómo funciona TUKYSA

TUKYSA actúa bloqueando los receptores HER2 en las células cancerosas. HER2 produce señales que pueden ayudar a que el cáncer crezca, y al bloquearlo se puede retrasar o detener el crecimiento de las células cancerosas o puede matarlas por completo.

2. Qué necesita saber antes de empezar a tomar TUKYSA

No tome TUKYSA

- si es alérgico al tucatinib o a alguno de los demás componentes de este medicamento (incluidos en la sección 6 – Contenido del envase e Información adicional).

Advertencias y precauciones

- Consulte a su médico antes de empezar a tomar TUKYSA si tiene problemas de hígado. Durante el tratamiento, su médico le hará pruebas para comprobar que el hígado funciona correctamente.
- TUKYSA puede causar diarrea grave. Consulte a su médico inmediatamente ante el primer signo de diarrea.
- TUKYSA puede causar daño al feto cuando lo toma una mujer embarazada. Consulte a su médico antes de empezar a tomar TUKYSA si cree que puede estar embarazada o está planeando tener un bebé. Consulte la sección sobre “Embarazo y lactancia” a continuación.

Niños y adolescentes

TUKYSA no se debe usar en niños menores de 18 años. No se ha estudiado la seguridad de TUKYSA ni lo eficaz que es en este grupo de edad.

Otros medicamentos y TUKYSA

Informe a su médico o farmacéutico si está tomando, ha tomado recientemente o pudiera tener que tomar cualquier otro medicamento.

Algunos medicamentos pueden afectar a la forma en que funciona TUKYSA. A su vez, TUKYSA puede afectar a la forma en que funcionan. Estos medicamentos incluyen algunos de los siguientes grupos:

- 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
- avanafil, vardenafil: 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
- repaglinida: usada para tratar la diabetes de tipo 2
- ebastina: un antihistamínico usado para tratar la rinitis alérgica estacional y perenne y la rinoconjuntivitis
- everólimus, ibrutinib: usados para tratar algunos cánceres
- naloxegol: usado para tratar el estreñimiento

Embarazo y lactancia

TUKYSA puede causar efectos perjudiciales al feto cuando lo toma una mujer embarazada. Su médico le hará una prueba de embarazo antes de que empiece a tomar TUKYSA.

- Si está **embarazada**, cree que **podría estar embarazada** o **tiene intención de quedar embarazada**, **consulte a su médico** antes de utilizar este medicamento. El médico evaluará los posibles beneficios para usted y los riesgos para el feto.
- **Use un método anticonceptivo fiable** para evitar el embarazo mientras esté tomando TUKYSA y durante al menos 1 semana después de la última dosis.
- **Si usted es hombre y tiene una pareja sexual femenina que puede quedar embarazada, use un método anticonceptivo fiable para evitar el embarazo** mientras esté tomando TUKYSA y durante al menos 1 semana después de la última dosis.
- **Si queda embarazada** durante el tratamiento con TUKYSA, **informe a su médico**. El médico evaluará los posibles beneficios para usted por continuar con el medicamento y los riesgos para el feto.

Se desconoce si TUKYSA se excreta en la leche materna.

- Si está en **período de lactancia** o tiene intención de **amamantar**, **consulte a su médico** antes de utilizar este medicamento. No debe amamantar durante el tratamiento con TUKYSA y por lo menos hasta que transcurra 1 semana de la última dosis. Consulte a su médico la mejor manera de alimentar a su bebé durante el tratamiento.

Si tiene alguna duda, **consulte a su médico o farmacéutico** antes de tomar TUKYSA.

Conducción y uso de máquinas

No se espera que TUKYSA 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.

TUKYSA contiene sodio y potasio



Alejandro Balonas
Co-Director Técnico y Apoderado
MSD Argentina S.R.L.

Este medicamento contiene 55,3 mg de sodio (componente principal de la sal de mesa/para cocinar) en cada dosis de 300 mg. Esto equivale al 2,75% de la ingesta diaria máxima de sodio recomendada para un adulto.

Este medicamento contiene 60,6 mg de potasio por dosis de 300 mg, lo que debe tenerse en cuenta en pacientes con insuficiencia renal o en pacientes con dietas pobres en potasio.

3. **Cómo tomar TUKYSA**

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

Posología

La dosis recomendada es de 300 mg (dos comprimidos de 150 mg) por vía oral dos veces al día.

Su médico puede cambiar la dosis de TUKYSA si experimenta ciertos efectos adversos. Para poder tomar una dosis más baja, su médico puede recetarle comprimidos de 50 mg.

Forma de administración

TUKYSA se puede tomar con alimentos o entre las comidas.

- Trague los comprimidos enteros, uno tras otro.
- Tome cada dosis con un intervalo de unas 12 horas, a las mismas horas todos los días.
- No mastique ni triture el comprimido.
- No tome una dosis adicional si vomita después de tomar TUKYSA y continúe con la siguiente dosis programada.

Si toma más TUKYSA del que debe

Consulte a un médico o farmacéutico de inmediato. Si es posible, muéstreles el envase.

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

Hospital de pediatría Ricardo Gutiérrez: (011) 4962-6666/2247, 0800-444-8694

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

Si olvidó tomar TUKYSA

No tome una dosis doble para compensar las dosis olvidadas. Simplemente tome la siguiente dosis a la hora programada.

Si interrumpe el tratamiento con TUKYSA

TUKYSA es un tratamiento a largo plazo y debe tomarlo continuamente. No interrumpa TUKYSA sin consultar con su médico.

Mientras está tomando TUKYSA

- Dependiendo de los efectos adversos que tenga, su médico puede recomendar la reducción de la dosis o la suspensión temporal del tratamiento.
- Su médico también comprobará la función del hígado durante el tratamiento con TUKYSA.

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.

Muy frecuentes (pueden afectar hasta 1 de cada 10 personas):

- diarrea;
- ganas de vomitar (náuseas);
- vómitos;
- llagas en la boca, inflamación de la boca, úlceras en la boca;
- problemas de hígado, que pueden causar picor, coloración amarilla de los ojos y la piel, orina de color oscuro, y dolor o molestias en la zona superior derecha del estómago;
- sarpullido;
- dolor de las articulaciones;
- pérdida de peso;
- sangrado nasal.

Informe a su médico si observa algún efecto adverso.

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

5. Conservación de TUKYSA

Mantener este medicamento fuera de la vista y del alcance de los niños.

No utilice este medicamento después de la fecha de vencimiento que aparece en el blíster y en la caja. La fecha de vencimiento es el último día del mes que se indica.

Conservar a temperatura no mayor a 25°C.

6. Contenido del envase e información adicional

Composición de TUKYSA

El **principio activo** es tucatinib. Cada comprimido recubierto contiene 50 mg o 150 mg de tucatinib.

Los demás componentes son:



Alejandro Balonas
Co-Director Técnico y Apoderado
MSD Argentina S.R.L.

- Núcleo del comprimido: copovidona, crospovidona, cloruro de sodio, cloruro de potasio, carbonato de sodio hidrogenado, sílica coloidal anhidra, estearato de magnesio, celulosa microcristalina (ver sección 2 "TUKYSA contiene sodio y potasio").
- Recubrimiento: alcohol polivinílico, dióxido de titanio, macrogol 4000, talco, óxido de hierro amarillo.

PRESENTACIONES

TUKYSA 50 mg comprimidos recubiertos: Caja conteniendo 88 comprimidos recubiertos

TUKYSA 150 mg comprimidos recubiertos: Caja conteniendo 84 comprimidos recubiertos

MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS.

ESTE MEDICAMENTO DEBE SER UTILIZADO EXCLUSIVAMENTE BAJO PRESCRIPCIÓN Y VIGILANCIA MÉDICA Y NO PUEDE REPETIRSE SIN NUEVA RECETA.

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**.

Especialidad medicinal autorizada por el Ministerio de Salud.

Certificado N° XXXXX

Fabricado por:

Corden Pharma GmbH, Otto-Hahn-Strasse, 68723 Plankstadt, Alemania

INDUSTRIA ALEMANA

Acondicionado primario y secundario por:

TjoaPack Netherlands B.V., Nieuwe Donk 9, 4879 AC Etten-Leur, Holanda, alternativamente en:

Merck Sharp & Dohme B.V., Waarderweg 39, 2031, Haarlem, Holanda.

Importado y comercializado en Argentina por: **MSD Argentina S.R.L.** Cazadores de Coquimbo 2841/57 piso 4, Munro (B1605AZE), Vicente López, Prov. de Buenos Aires. Tel.: 6090-7200. www.msd.com.ar

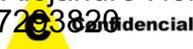
Directora Técnica: Cristina B. Wiege, Farmacéutica.

¿Cuándo fue revisado por última vez este prospecto?

Este prospecto fue revisado por última vez:



BALONAS Alejandro Hernán
CUIL 20277263820



Alejandro Balonas
Co-Director Técnico y Apoderado
MSD Argentina S.R.L.

LIMERES Manuel Rodolfo
CUIL 20047031932

Buenos Aires, 19 DE JULIO DE 2022.-

DISPOSICIÓN N° 5756

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

CERTIFICADO N° 59714

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

1. DATOS DE LA EMPRESA TITULAR DEL CERTIFICADO

Titular de especialidad medicinal: MERCK SHARP & DOHME CORP.

Representante en el país: MSD ARGENTINA S.R.L.

N° de Legajo de la empresa: 6404

2. DATOS DE LA ESPECIALIDAD MEDICINAL

Nombre comercial: TUKYSA

Nombre Genérico (IFA/s): TUCATINIB

Concentración: 50 mg

Forma farmacéutica: COMPRIMIDO RECUBIERTO

Fórmula Cualitativa y Cuantitativa por unidad de forma farmacéutica o

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

Productos Médicos
Av. Belgrano 1480
(C1093AAP), CABA

INAME
Av. Caseros 2161
(C1264AAD), CABA

INAL
Estados Unidos 25
(C1101AAA), CABA

Sede Alsina
Alsina 665/671
(C1087AAI), CABA

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

porcentual

Ingrediente (s) Farmacéutico (s) Activo (s) (IFA)
--

TUCATINIB 50 mg

Excipiente (s)

COPOVIDONA 50 mg NÚCLEO 1
CROSPROVIDONA 20 mg NÚCLEO 1
CLORURO DE SODIO 19,25 mg NÚCLEO 1
CLORURO DE POTASIO 19,25 mg NÚCLEO 1
HIDROGENO CARBONATO DE SODIO 6 mg NÚCLEO 1
SILICE COLOIDAL ANHIDRA 2 mg NÚCLEO 1
ESTEARATO DE MAGNESIO 1 mg NÚCLEO 1
CELULOSA MICROCRISTALINA 32,5 mg NÚCLEO 1
OPADRY II 85F92727 AMARILLO 7 mg CUBIERTA 1

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

Envase Primario: BLISTER OPA/ALU/PVC//ALU

Contenido por envase primario: 8 UNIDADES POR BLISTER

Contenido por envase secundario: 11 BLISTERS CON 8 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS CADA UNO (88 UNIDADES EN TOTAL)

Presentaciones: 88

Período de vida útil: 24 MESES

Conservación a temperatura ambiente: Hasta 25° C

Otras condiciones de conservación: No corresponde

FORMA RECONSTITUIDA

Tiempo de conservación: No corresponde

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

Otras condiciones de conservación: No corresponde

Condición de expendio: BAJO RECETA ARCHIVADA

Código ATC: L01EH

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

Productos Médicos
Av. Belgrano 1480
(C1093AAP), CABA

INAME
Av. Caseros 2161
(C1264AAD), CABA

INAL
Estados Unidos 25
(C1101AAA), CABA

Sede Alsina
Alsina 665/671
(C1087AAI), CABA

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

Acción terapéutica: Agentes antineoplásicos, inhibidores de la protein-quinasa

Vía/s de administración: ORAL

Indicaciones: TUKYSA está indicado en combinación con trastuzumab y capecitabina para el tratamiento de pacientes adultos con cáncer de mama HER2-positivo localmente avanzado o metastásico que hayan recibido por lo menos dos esquemas de tratamiento anti-HER2 anteriores.

3. DATOS DEL ELABORADOR/ES AUTORIZADO/S

Etapas de elaboración de la Especialidad Medicinal:

a)Elaboración hasta el granel y/o semielaborado:

Razón Social	Domicilio de la planta	Localidad	País
CORDEN PHARMA GMBH	OTTO-HAHN-STRASSE	PLANKSTADT	ALEMANIA (REPÚBLICA FEDERAL DE ALEMANIA)

b)Acondicionamiento primario:

Razón Social	Domicilio de la planta	Localidad	País
MERCK SHARP & DOHME B.V.	WAARDERWEG 39	HAARLEM	HOLANDA (REINO DE LOS PAÍSES BAJOS)
TJOAPACK NETHERLANDS B.V.	NIEUWE DONK 9	ETTEN-LEUR	HOLANDA (REINO DE LOS PAÍSES BAJOS)

c)Acondicionamiento secundario:

Razón Social	Domicilio de la planta	Localidad	País
MERCK SHARP & DOHME B.V.	WAARDERWEG 39	HAARLEM	HOLANDA (REINO DE LOS PAÍSES BAJOS)
TJOAPACK NETHERLANDS B.V.	NIEUWE DONK 9	ETTEN-LEUR	HOLANDA (REINO DE LOS PAÍSES BAJOS)

d)Control de calidad:

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

Productos Médicos
Av. Belgrano 1480
(C1093AAP), CABA

INAME
Av. Caseros 2161
(C1264AAD), CABA

INAL
Estados Unidos 25
(C1101AAA), CABA

Sede Alsina
Alsina 665/671
(C1087AAI), CABA

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

Razón Social	Número de Disposición autorizante	Domicilio de la planta	Localidad	País
MSD ARGENTINA S.R.L	6028/17	CALLE 9 S/N, PARQUE INDUSTRIAL PILAR, RUTA 8, KM 60	PILAR - BUENOS AIRES	REPÚBLICA ARGENTINA

País de elaboración: ALEMANIA (REPÚBLICA FEDERAL DE ALEMANIA)

País de origen: ALEMANIA (REPÚBLICA FEDERAL DE ALEMANIA)

País de procedencia del producto: HOLANDA (REINO DE LOS PAÍSES BAJOS)

Nombre comercial: TUKYSA

Nombre Genérico (IFA/s): TUCATINIB

Concentración: 150 mg

Forma farmacéutica: COMPRIMIDO RECUBIERTO

Fórmula Cualitativa y Cuantitativa por unidad de forma farmacéutica o porcentual

Ingrediente (s) Farmacéutico (s) Activo (s) (IFA)
TUCATINIB 150 mg

Excipiente (s)
COPOVIDONA 150 mg NÚCLEO 1
CROPOVIDONA 60 mg NÚCLEO 1
CLORURO DE SODIO 57,75 mg NÚCLEO 1
CLORURO DE POTASIO 57,75 mg NÚCLEO 1
HIDROGENO CARBONATO DE SODIO 18 mg NÚCLEO 1
SÍLICA COLOIDAL ANHIDRA 6 mg NÚCLEO 1
ESTEARATO DE MAGNESIO 3 mg NÚCLEO 1
CELULOSA MICROCRISTALINA 97,5 mg NÚCLEO 1
OPADRY II 85F92727 AMARILLO 18 mg CAPA 1

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

Envase Primario: BLISTER OPA/ALU/PVC//ALU

Contenido por envase primario: 4 UNIDADES POR BLISTER

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

Productos Médicos
Av. Belgrano 1480
(C1093AAP), CABA

INAME
Av. Caseros 2161
(C1264AAD), CABA

INAL
Estados Unidos 25
(C1101AAA), CABA

Sede Alsina
Alsina 665/671
(C1087AAI), CABA

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



Contenido por envase secundario: 21 BLISTERS POR ENVASE (84 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS EN TOTAL)

Presentaciones: 84

Período de vida útil: 24 MESES

Conservación a temperatura ambiente: Hasta 25° C

Otras condiciones de conservación: No corresponde

FORMA RECONSTITUIDA

Tiempo de conservación: No corresponde

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

Otras condiciones de conservación: No corresponde

Condición de expendio: BAJO RECETA ARCHIVADA

Código ATC: L01EH

Acción terapéutica: Agentes antineoplásicos, inhibidores de la proteín-quinasa

Vía/s de administración: ORAL

Indicaciones: TUKYSA está indicado en combinación con trastuzumab y capecitabina para el tratamiento de pacientes adultos con cáncer de mama HER2-positivo localmente avanzado o metastásico que hayan recibido por lo menos dos esquemas de tratamiento anti-HER2 anteriores.

3. DATOS DEL ELABORADOR/ES AUTORIZADO/S

Etapas de elaboración de la Especialidad Medicinal:

a)Elaboración hasta el granel y/o semielaborado:

Razón Social	Domicilio de la planta	Localidad	País
CORDEN PHARMA GMBH	OTTO-HAHN-STRASSE	PLANKSTADT	ALEMANIA (REPÚBLICA FEDERAL DE ALEMANIA)

b)Acondicionamiento primario:

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

Productos Médicos
Av. Belgrano 1480
(C1093AAP), CABA

INAME
Av. Caseros 2161
(C1264AAD), CABA

INAL
Estados Unidos 25
(C1101AAA), CABA

Sede Alsina
Alsina 665/671
(C1087AAI), CABA

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

Razón Social	Domicilio de la planta	Localidad	País
MERCK SHARP & DOHME B.V.	WAARDERWEG 39	HAARLEM	HOLANDA (REINO DE LOS PAÍSES BAJOS)
TJOAPACK NETHERLANDS B.V.	NIEUWE DONK 9	ETTEN-LEUR	HOLANDA (REINO DE LOS PAÍSES BAJOS)

c) Acondicionamiento secundario:

Razón Social	Domicilio de la planta	Localidad	País
MERCK SHARP & DOHME B.V.	WAARDERWEG 39	HAARLEM	HOLANDA (REINO DE LOS PAÍSES BAJOS)
TJOAPACK NETHERLANDS B.V.	NIEUWE DONK 9	ETTEN-LEUR	HOLANDA (REINO DE LOS PAÍSES BAJOS)

d) Control de calidad:

Razón Social	Número de Disposición autorizante	Domicilio de la planta	Localidad	País
MSD ARGENTINA S.R.L	6028/17	CALLE 9 S/N, PARQUE INDUSTRIAL PILAR, RUTA 8, KM 60	PILAR - BUENOS AIRES	REPÚBLICA ARGENTINA

País de elaboración: ALEMANIA (REPÚBLICA FEDERAL DE ALEMANIA)

País de origen: ALEMANIA (REPÚBLICA FEDERAL DE ALEMANIA)

País de procedencia del producto: HOLANDA (REINO DE LOS PAÍSES BAJOS)

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

Expediente N°: 1-0047-2001-000664-21-1

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

Productos Médicos
Av. Belgrano 1480
(C1093AAP), CABA

INAME
Av. Caseros 2161
(C1264AAD), CABA

INAL
Estados Unidos 25
(C1101AAA), CABA

Sede Alsina
Alsina 665/671
(C1087AAI), CABA

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



Ministerio de Salud
Argentina

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

Productos Médicos
Av. Belgrano 1480
(C1093AAP), CABA

INAME
Av. Caseros 2161
(C1264AAD), CABA

INAL
Estados Unidos 25
(C1101AAA), CABA

Sede Alsina
Alsina 665/671
(C1087AAI), CABA

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



LIMERES Manuel Rodolfo
CUIL 20047031932

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

Productos Médicos
Av. Belgrano 1480
(C1093AAP), CABA

INAME
Av. Caseros 2161
(C1264AAD), CABA

INAL
Estados Unidos 25
(C1101AAA), CABA

Sede Alsina
Alsina 665/671
(C1087AAI), CABA

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