

Ficha Técnica

▼ Tucatinib

El uso de ▼Tucatinib en cáncer de mama metastásico HER2+ en España está pendiente de obtener las condiciones de financiación por el Sistema Nacional de Salud.

▼ Este medicamento está sujeto a seguimiento adicional, lo que agilizará la detección de nueva información sobre su seguridad. Se invita a los profesionales sanitarios a notificar las sospechas de reacciones adversas.

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

TUKYSA 50 mg comprimidos recubiertos con película.

TUKYSA 150 mg comprimidos recubiertos con película.

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

TUKYSA 50 mg comprimidos recubiertos con película:

Cada comprimido recubierto con película contiene 50 mg de tucatinib.

TUKYSA 150 mg comprimidos recubiertos con película:

Cada comprimido recubierto con película contiene 150 mg de tucatinib.

Excipientes con efecto conocido:

Cada comprimido recubierto con película 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.

Para consultar la lista completa de excipientes, ver sección 6.1.

3. FORMA FARMACÉUTICA

Comprimido recubierto con película.

TUKYSA 50 mg comprimidos recubiertos con película:

Comprimido recubierto con película redondo, amarillo, grabado con "TUC" en una cara y con "50" en la otra. El comprimido de 50 mg tiene un diámetro de aproximadamente 8 mm.

TUKYSA 150 mg comprimidos recubiertos con película:

Comprimido recubierto con película oblongo, amarillo, grabado con "TUC" en una cara y con "150" en la otra. El comprimido de 150 mg tiene aproximadamente 17 mm de longitud y 7 mm de ancho.

4. DATOS CLÍNICOS

4.1 Indicaciones terapéuticas

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 pautas de tratamiento anti-HER2 anteriores.

4.2 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.

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 la ficha técnica o resumen de las características del producto de los medicamentos de trastuzumab y capecitabina administrados conjuntamente. Los componentes del tratamiento se pueden administrar en cualquier orden.

Tabla 1: Pauta posológica recomendada

Tratamiento	Dosis	Días de tratamiento	Momento según la ingesta de alimentos
Tucatinib	300 mg vía oral dos veces al día	Continuado	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 procede
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 sección 4.8) figura en las Tablas 2 y 3. Consulte en la ficha técnica o resumen de las características del producto 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 la dosis	250 mg dos veces al día
Segunda reducción de la dosis	200 mg dos veces al día
Tercera reducción de la 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 ALT, AST 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 ALT o AST (> 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 ALT o AST ($> 20 \times$ LSN) O BIEN Grado 4 bilirrubina ($> 10 \times$ LSN)	Suspender tucatinib de forma permanente.
	ALT o AST $> 3 \times$ LSN Y Bilirrubina $> 2 \times$ LSN	Suspender tucatinib de forma permanente.
Otras reacciones adversas	Grados 1 y 2	No es necesario modificar la dosis.
	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 de la normalidad; ALT = alanina aminotransferasa; AST = 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 semividas de eliminación, se debe reanudar la dosis de tucatinib tomada antes de iniciar el inhibidor (ver las secciones 4.4 y 4.5). 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 sección 5.2). 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 sección 5.2).

Insuficiencia hepática:

No se requiere un ajuste de la dosis en los pacientes con insuficiencia hepática leve o moderada (ver sección 5.2). Para los pacientes con insuficiencia hepática grave (ChildPugh 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 sección 5.2).

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.

4.3 Contraindicaciones

Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes incluidos en la sección 6.1.

4.4 Advertencias y precauciones especiales de empleo

Pruebas de laboratorio

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 (ver sección 4.8). 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 (ver sección 4.2).

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 sección 4.8). 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 sección 4.8). 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 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 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 sección 4.6). También se debe aconsejar a los pacientes varones 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 sección 4.5). Cuando tucatinib se administra junto con otros medicamentos, se debe consultar en la ficha técnica 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 vital. Si el uso concomitante es inevitable, la dosis del sustrato del CYP3A se debe reducir de acuerdo con la ficha técnica del medicamento concomitante.

Sustratos de la gp-P:

El uso concomitante de tucatinib con un sustrato de la gp-P aumentó 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 gp-P (incluyendo sustratos sensibles en el intestino como dabigatrán) de acuerdo con la ficha técnica del medicamento concomitante, además los sustratos de la gp-P se deben administrar con precaución cuando los cambios mínimos de concentración puedan provocar toxicidades graves o que supongan un riesgo vital.

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 sección 4.2).

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).

4.5 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 gp-P.

Efectos de otros medicamentos sobre tucatinib.

Inductores del CYP3A/CYP2C8:

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 sección 4.4).

Inhibidores del CYP2C8:

Un estudio clínico de interacciones farmacológicas demostró que la administración conjunta de una dosis única de 300 mg de tucatinib con gemfibrozilo (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 gemfibrozilo, ya que esto puede aumentar el riesgo de toxicidad de tucatinib (ver sección 4.4).

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, avanafilo, buspirona, darifenacina, darunavir, ebastina, everólimus, ibrutinib, lomitapida, lovastatina, midazolam, naloxegol, saquinavir, simvastatina, sirólimus, tacrólimus, tipranavir, triazolam y vardenafilo 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 vital. Si el uso concomitante es inevitable, la dosis del sustrato del CYP3A se debe reducir de acuerdo con la ficha técnica del medicamento concomitante.

Sustratos de la gp-P:

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 gp-P (incluyendo sustratos sensibles en el intestino como dabigatrán) de acuerdo con la ficha técnica del medicamento concomitante, además los sustratos de la gp-P se deben administrar con precaución cuando los cambios mínimos de concentración pueden provocar toxicidades graves o que supongan un riesgo vital (ver sección 4.4).

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 $C_{\text{máx}}$ (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 $C_{\text{máx}}$ (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.

4.6 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 quedarse 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 sección 4.4).

Por favor, consultar también la sección 4.6 de las fichas técnicas 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 sección 5.3). 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. Sobre la base de los resultados de los estudios realizados en animales, tucatinib puede afectar a la fecundidad en las mujeres en edad fértil (ver sección 5.3).

4.7 Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

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.

4.8 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 ALT (6%) y de la AST (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 ALT (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 ALT (5%) y elevación de la AST (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 inextirpable localmente avanzado o metastásico que recibieron TUKYSA en combinación con trastuzumab y capecitabina en dos estudios, HER2CLIMB y ONT-380-005 (ver sección 5.1). 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 AST, aumento de ALT, 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-papuloso, exantema, dermatitis acnéica, eritema, exantema macular, exantema papuloso, exantema pustuloso, 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 ALT, AST o bilirrubina:

En el estudio HER2CLIMB, el aumento de la ALT, AST 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 acontecimientos de grado 3 y superiores. El aumento de la ALT, la AST 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 ALT, AST o bilirrubina de cualquier grado fue de 37 días; el 84% de los acontecimientos se resolvieron, con una mediana de tiempo hasta la resolución de 22 días. Se debe considerar la posibilidad de supervisar y modificar la dosis (incluida la suspensión)(ver sección 4.4).

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 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 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 acontecimientos 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 notificaron acontecimientos de diarrea. La duración media del uso de antidiarreicos fue de 3 días por ciclo (ver sección 4.4).

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

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.

Notificación de sospechas de reacciones adversas

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 sanitarios a notificar las sospechas de reacciones adversas a través del Sistema Español de Farmacovigilancia de Medicamentos de Uso Humano: www.notificaRAM.es.

4.9 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.

5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propiedades farmacodinámicas

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

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 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.

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 no resecable localmente avanzado o metastásico, con o sin metástasis cerebrales, y habían recibido un tratamiento anterior 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 endocrina 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), la situación 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 una situación 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.

La variable principal fue la supervivencia 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.

Las variables secundarias se evaluaron en todos los pacientes asignados al azar (N=612) e incluyeron la supervivencia general (SG), la SLP entre los pacientes con antecedentes o presencia de metástasis cerebrales (SLP_{MetsCerebr}) 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 las variables principal y secundarias clave 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.

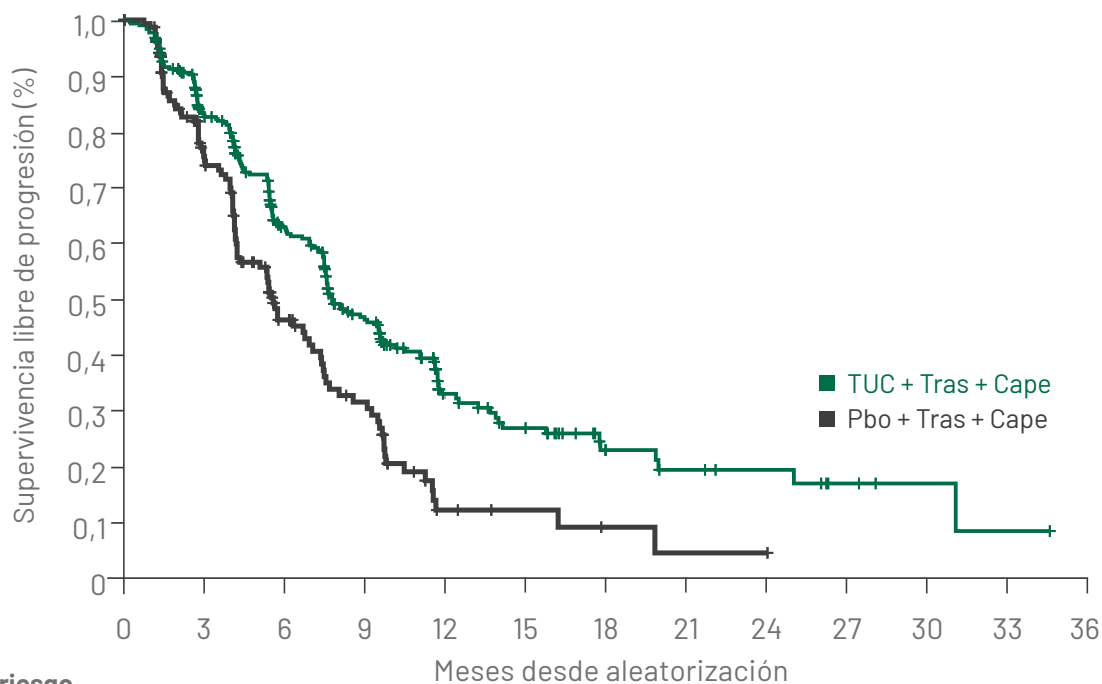
Tabla 5. Resultados de eficacia del estudio HER2CLIMB

	Tucatinib + Trastuzumab + Capecitabina	Placebo + Trastuzumab + Capecitabina
SLP¹	N=320	N=160
Número de acontecimientos (%)	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%) ⁴	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 (0,50; 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 acontecimientos (%)	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=supervivencia libre de progresión; SG=supervivencia 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, situación 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 Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) y región del mundo).
7. Calculado con el método de transformación log-log complementaria.

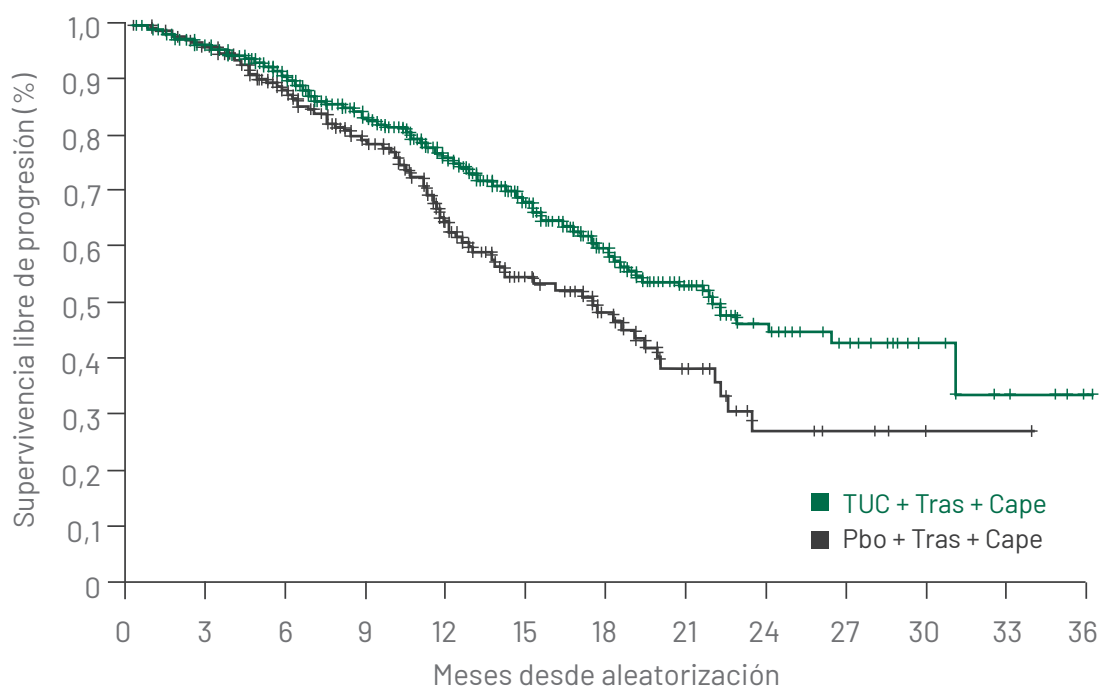
Figura 1. Curvas de Kaplan-Meier de supervivencia libre de progresión (según BICR)



Pacientes en riesgo

TUC + Tras + Cape	320	235	152	98	40	29	15	10	8	4	2	1	0
Pbo + Tras + Cape	160	94	45	27	6	4	2	1	1	0	0	0	0

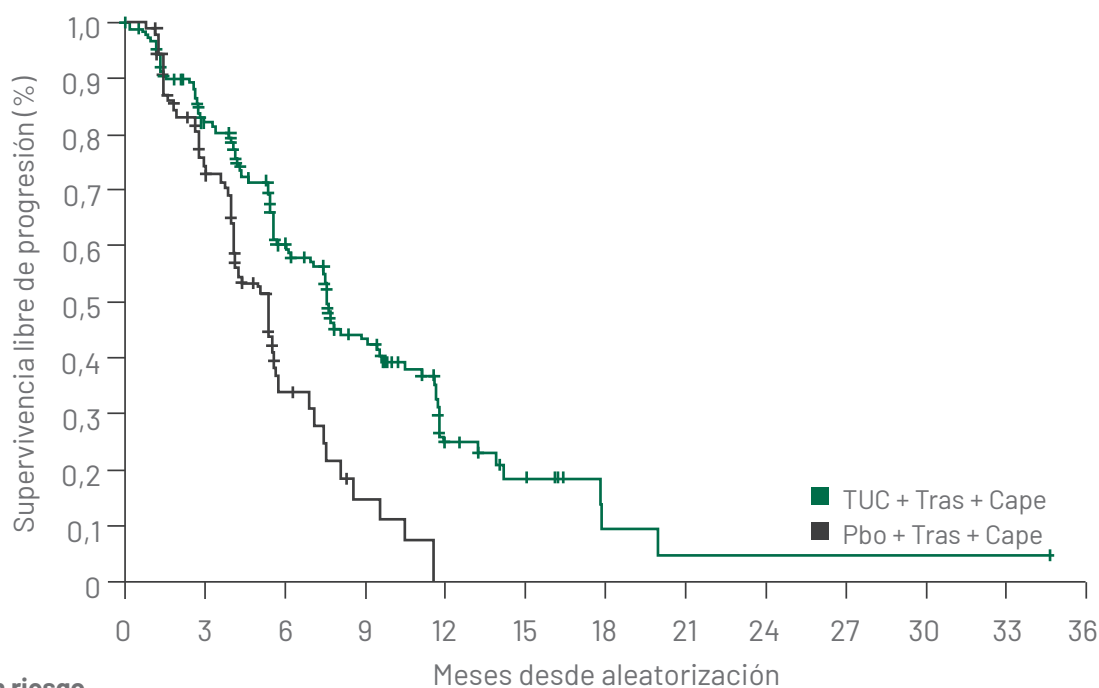
Figura 2. Curvas de Kaplan-Meier de supervivencia general



Pacientes en riesgo

TUC + Tras + Cape	410	388	322	245	178	123	80	51	34	20	10	4	0
Pbo + Tras + Cape	202	191	160	119	77	48	32	19	7	5	2	1	0

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



Pacientes en riesgo	0	3	6	9	12	15	18	21	24	27	30	33	36
TUC + Tras + Cape	198	144	78	45	14	8	2	1	1	1	1	1	0
Pbo + Tras + Cape	93	49	12	4	0	0	0	0	0	0	0	0	0

Población pediátrica:

La Agencia Europea de Medicamentos ha eximido al titular de la obligación de presentar los resultados de los ensayos realizados con TUKYSA en todos los grupos de la población pediátrica en neoplasias malignas de mama (ver sección 4.2 para consultar la información sobre el uso en la población pediátrica).

5.2 Propiedades farmacocinéticas

La exposición a tucatinib en el plasma (AUC_{inf} y $C_{m\acute{a}x}$) 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 $C_{m\acute{a}x}$ 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 $T_{m\acute{a}x}$ pasó de 1,5 horas a 4,0 horas, y la $C_{m\acute{a}x}$ 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.

5.3 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 corpora lutea/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 resorciones, 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.

6.DATOS FARMACÉUTICOS

6.1 Lista de excipientes

Núcleo del comprimido:

Copovidona (E1208)

Crospovidona (E1202)

Cloruro de sodio

Cloruro de potasio (E508)

Hidrogenocarbonato de sodio (E500)

Sílice coloidal anhidra (E551)

Estearato de magnesio

Celulosa microcristalina

Recubrimiento pelicular:

Alcohol polivinílico (E1203)

Dióxido de titanio (E171)

Macrogol 4000 (E1521)

Talco (E553b)

Óxido de hierro amarillo (E172)

6.2 Incompatibilidades

No procede.

6.3 Periodo de validez

2 años.

6.4 Precauciones especiales de conservación

No requiere condiciones especiales de conservación.

6.5 Naturaleza y contenido del envase

Blíster de oPA/Al/PVC sellado con una lámina de aluminio.

TUKYSA 50 mg comprimidos recubiertos con película:

Cada caja contiene 88 comprimidos recubiertos con película (11 blísteres con 8 comprimidos cada uno).

TUKYSA 150 mg comprimidos recubiertos con película:

Cada caja contiene 84 comprimidos recubiertos con película (21 blísteres con 4 comprimidos cada uno).

Puede que solamente estén comercializados algunos tamaños de envases.

6.6 Precauciones especiales de eliminación

La eliminación del medicamento no utilizado y de todos los materiales que hayan estado en contacto con él se realizará de acuerdo con la normativa local.

7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Seagen B.V.

Evert van de Beekstraat 1-104;

1118CL Schiphol;

Países Bajos.

8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

TUKYSA 50 mg comprimidos recubiertos con película: EU/1/20/1526/001.

TUKYSA 150 mg comprimidos recubiertos con película: EU/1/20/1526/002.

9. FECHA DE LA PRIMERA AUTORIZACIÓN/RENOVACIÓN DE LA AUTORIZACIÓN

11/febrero/2021.

10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO

02/2022.

La información detallada de este medicamento está disponible en la página web de la Agencia Europea de Medicamentos <http://www.ema.europa.eu>.



