

ANEXO I

FICHA TÉCNICA O RESUMEN DE LAS CARACTERÍSTICAS DEL PRODUCTO

▼ 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. Ver la sección 4.8, en la que se incluye información sobre cómo notificarlas.

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 (comprimido).

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 antineoplásicos.

Posología

La dosis recomendada de tucatinib es de 300 mg (dos comprimidos de 150 mg) 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 Dosis posteriores O BIEN Dosificación subcutánea	8 mg/kg vía intravenosa 6 mg/kg vía intravenosa 600 mg vía subcutánea	Día 1 Cada 21 días Cada 21 días	No procede

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) figuran en las Tablas 2 y 3. Ante la sospecha de efectos adversos causados por trastuzumab o capecitabina, consulte la ficha técnica de los mismos para modificaciones de dosis.

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. Interrumpir 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. Interrumpir 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 total ²	Grado 1 bilirrubina ($> \text{LSN}$ a $1,5 \times \text{LSN}$)	No es necesario modificar la dosis.
	Grado 2 bilirrubina ($>1,5$ a $3 \times \text{LSN}$)	Interrumpir tucatinib hasta la recuperación a \leq Grado 1, después reanudar tucatinib al mismo nivel de dosis.
	Grado 3 ALT o AST (> 5 a $20 \times \text{LSN}$) O BIEN Grado 3 bilirrubina (> 3 a $10 \times \text{LSN}$)	Interrumpir tucatinib hasta la recuperación a \leq Grado 1, después reanudar tucatinib con el siguiente nivel de dosis más bajo.
	Grado 4 ALT o AST ($> 20 \times \text{LSN}$) O BIEN Grado 4 bilirrubina ($> 10 \times \text{LSN}$)	Suspender tucatinib de forma permanente.
	ALT o AST $> 3 \times \text{LSN}$ Y Bilirrubina $> 2 \times \text{LSN}$	Suspender tucatinib de forma permanente.
	Otras reacciones adversas	Grados 1 y 2
	Grado 3	Interrumpir 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 potente 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 monitorización 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 (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 se administra 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 monitorizar la ALT, la AST y la bilirrubina total 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). También se debe instaurar el tratamiento médico oportuno en caso de persistencia de diarrea de grado 2 concomitante con náuseas y/o vómitos de grado ≥ 2 concomitantes. 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 los resultados 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 cambios mínimos en la 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 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 con la ficha técnica 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 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 monitorización 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 gpP.

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 $C_{máx}$ (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, bupiriona, 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 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 $C_{máx}$ (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 la ficha técnica 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 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 $C_{máx}$ (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 $C_{máx}$ (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

Basado en los resultados 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 excretan 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 fertilidad 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 localmente avanzado irreseccable 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 nacional de notificación incluido en el [Apéndice V](#).

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 soporte.

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 reseccable 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 dirigidos 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 receptor hormonal positivo, 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), el estado funcional 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 brazos de tratamiento. La mediana de 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 un 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 radiológica. 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 contexto metastásico. Todos los pacientes habían recibido anteriormente tratamientos basados en trastuzumab y trastuzumab emtansina, mientras que todos los pacientes, excepto dos, habían recibido anteriormente tratamientos basados en 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 primaria 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 aleatorizados (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 primaria 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.

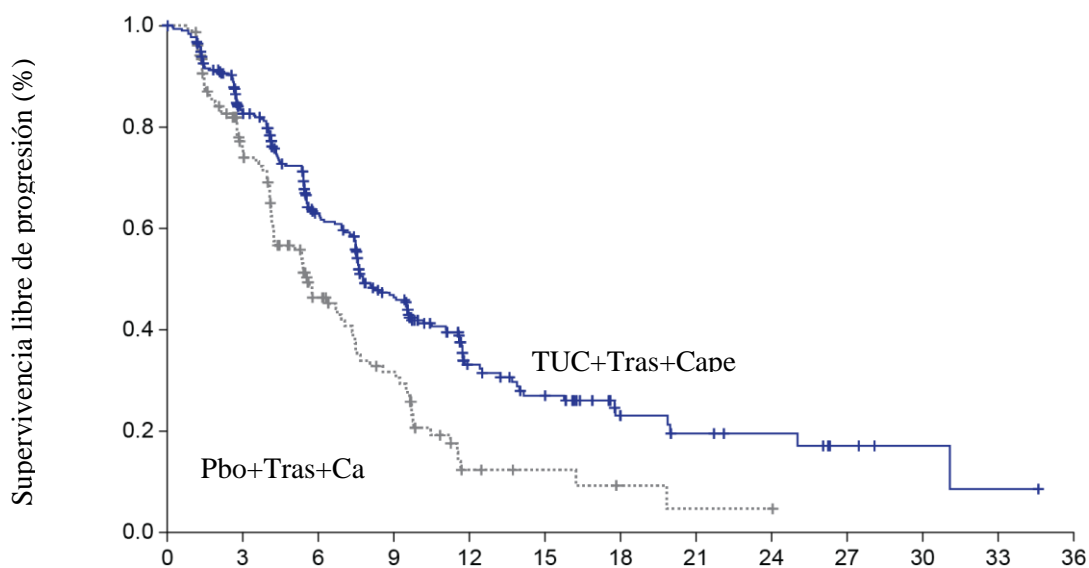
Tabla 5. Resultados de eficacia del estudio HER2CLIMB

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

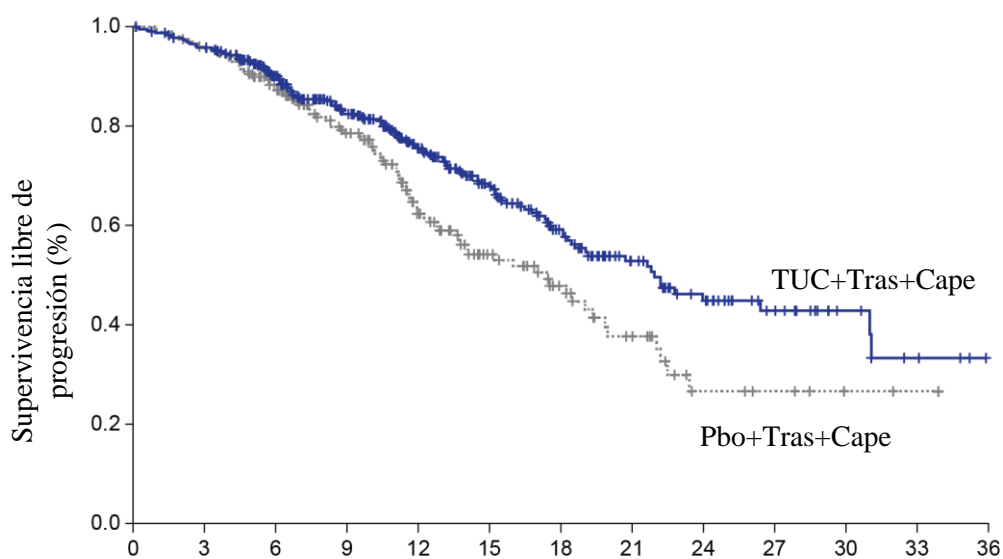
1. El análisis primario de la SLP se realizó en los primeros 480 pacientes aleatorizados. SLP basada en los análisis de Kaplan-Meier.
2. El Hazard ratio y los intervalos de confianza del 95% se basan en el modelo de regresión de Cox estratificado de riesgos proporcionales que controla los factores de 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 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)



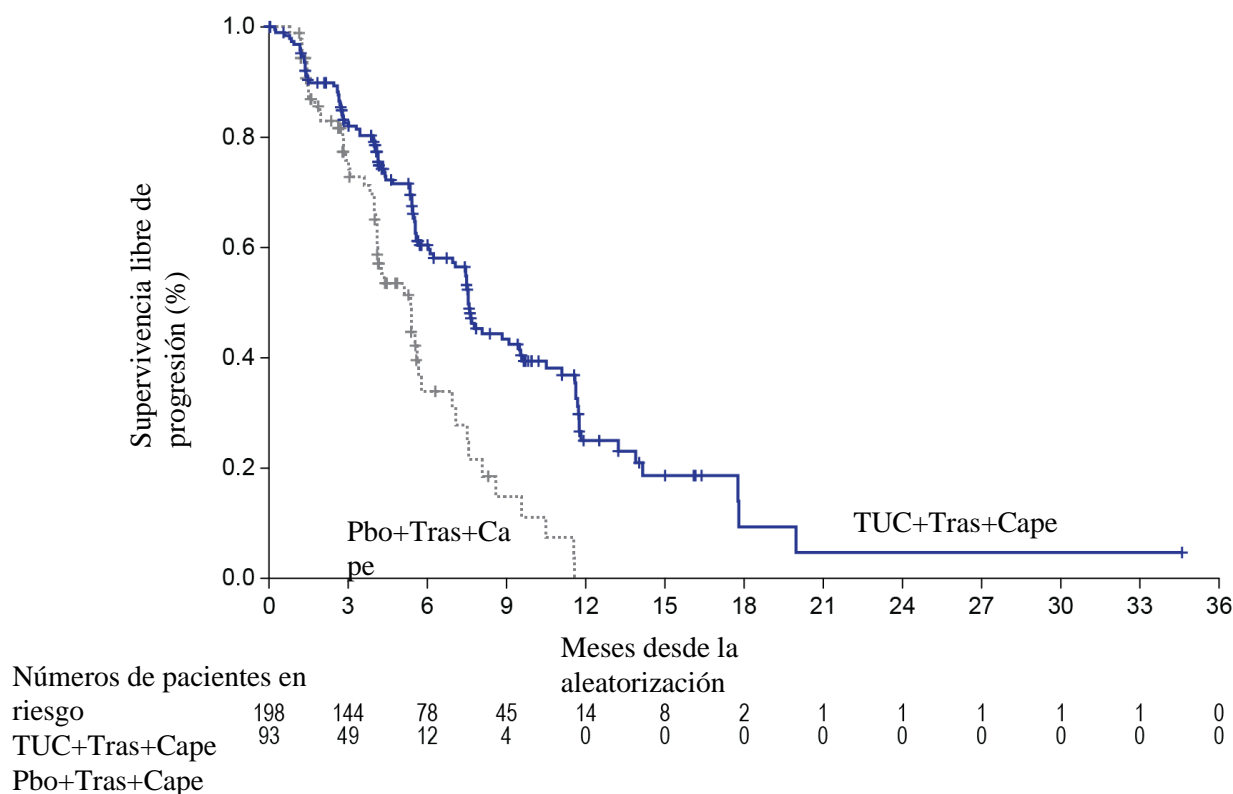
Pacientes en riesgo	Meses desde la aleatorización												
TUC+Tras+Cape	320	235	152	98	40	29	15	10	8	4	2	1	0
Pbo+Tras+Ca	160	94	45	27	6	4	2	1	1	0	0	0	0

Figura 2. -Curvas de Kaplan-Meier de supervivencia general



Números de pacientes en riesgo	Meses desde la aleatorización												
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



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 $C_{máx}$) 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 máxima plasmática 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.

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

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

ANEXO II

- A. FABRICANTE(S) RESPONSABLE(S) DE LA LIBERACIÓN DE LOS LOTES**
- B. CONDICIONES O RESTRICCIONES DE SUMINISTRO Y USO**
- C. OTRAS CONDICIONES Y REQUISITOS DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**
- D. CONDICIONES O RESTRICCIONES EN RELACIÓN CON LA UTILIZACIÓN SEGURA Y EFICAZ DEL MEDICAMENTO**

A. FABRICANTE RESPONSABLE DE LA LIBERACIÓN DE LOS LOTES

Nombre y dirección del fabricante responsable de la liberación de los lotes

Seagen B.V.
Evert van de Beekstraat 1-104
1118CL Schiphol
Países Bajos

B. CONDICIONES O RESTRICCIONES DE SUMINISTRO Y USO

Medicamento sujeto a prescripción médica restringida (ver Anexo I: Ficha Técnica o Resumen de las Características del Producto, sección 4.2).

C. OTRAS CONDICIONES Y REQUISITOS DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

- **Informes periódicos de seguridad (IPs)**

Los requerimientos para la presentación de los IPs para este medicamento se establecen en la lista de fechas de referencia de la Unión (lista EURD) prevista en el artículo 107quater, apartado 7, de la Directiva 2001/83/CE y cualquier actualización posterior publicada en el portal web europeo sobre medicamentos.

D. CONDICIONES O RESTRICCIONES EN RELACIÓN CON LA UTILIZACIÓN SEGURA Y EFICAZ DEL MEDICAMENTO

- **Plan de gestión de riesgos (PGR)**

El titular de la autorización de comercialización (TAC) realizará las actividades e intervenciones de farmacovigilancia necesarias según lo acordado en la versión del PGR incluido en el Módulo 1.8.2 de la autorización de comercialización y en cualquier actualización del PGR que se acuerde posteriormente.

Se debe presentar un PGR actualizado:

- A petición de la Agencia Europea de Medicamentos.
- Cuando se modifique el sistema de gestión de riesgos, especialmente como resultado de nueva información disponible que pueda conllevar cambios relevantes en el perfil beneficio/riesgo, o como resultado de la consecución de un hito importante (farmacovigilancia o minimización de riesgos).

- **Obligación de llevar a cabo medidas posautorización**

El TAC deberá llevar a cabo, dentro del plazo establecido, las siguientes medidas:

Descripción	Fecha límite
-------------	--------------

<p>Estudio posautorización de eficacia (EPAE): A fin de seguir investigando la eficacia de tucatinib 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, el TAC debe presentar el análisis final de la SG y la SLP del estudio HER2CLIMB.</p>	30 junio 2023
---	---------------

ANEXO III
ETIQUETADO Y PROSPECTO

A. ETIQUETADO

INFORMACIÓN QUE DEBE FIGURAR EN EL EMBALAJE EXTERIOR

CAJA

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

TUKYSA 50 mg comprimidos recubiertos con película
tucatinib

2. PRINCIPIO(S) ACTIVO(S)

Cada comprimido recubierto con película contiene 50 mg de tucatinib.

3. LISTA DE EXCIPIENTES

Contiene sodio y potasio. Leer el prospecto antes de utilizar este medicamento.

4. FORMA FARMACÉUTICA Y CONTENIDO DEL ENVASE

Comprimidos recubiertos con película

88 comprimidos recubiertos con película.

5. FORMA Y VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN

Leer el prospecto antes de utilizar este medicamento.
Para uso por vía oral.

6. ADVERTENCIA ESPECIAL DE QUE EL MEDICAMENTO DEBE MANTENERSE FUERA DE LA VISTA Y DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

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

7. OTRA(S) ADVERTENCIA(S) ESPECIAL(ES), SI ES NECESARIO

8. FECHA DE CADUCIDAD

CAD

9. CONDICIONES ESPECIALES DE CONSERVACIÓN

No requiere condiciones especiales de conservación.

10. PRECAUCIONES ESPECIALES DE ELIMINACIÓN DEL MEDICAMENTO NO UTILIZADO Y DE LOS MATERIALES DERIVADOS DE SU USO, CUANDO CORRESPONDA

11. NOMBRE Y DIRECCIÓN DEL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Seagen B.V.
Evert van de Beekstraat 1-104
1118CL Schiphol
Países Bajos

12. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

EU/1/20/1526/001

13. NÚMERO DE LOTE

Lote

14. CONDICIONES GENERALES DE DISPENSACIÓN

15. INSTRUCCIONES DE USO

16. INFORMACIÓN EN BRAILLE

TUKYSA 50 mg

17. IDENTIFICADOR ÚNICO - CÓDIGO DE BARRAS 2D

Incluido el código de barras 2D que lleva el identificador único.

18. IDENTIFICADOR ÚNICO - INFORMACIÓN EN CARACTERES VISUALES

PC
SN
NN

INFORMACIÓN MÍNIMA A INCLUIR EN BLÍSTERES O TIRAS

BLÍSTER

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

TUKYSA 50 mg comprimidos
tucatinib

2. NOMBRE DEL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Seagen B.V.

3. FECHA DE CADUCIDAD

CAD

4. NÚMERO DE LOTE

Lote

5. OTROS

INFORMACIÓN QUE DEBE FIGURAR EN EL EMBALAJE EXTERIOR

CAJA

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

TUKYSA 150 mg comprimidos recubiertos con película
tucatinib

2. PRINCIPIO(S) ACTIVO(S)

Cada comprimido recubierto con película contiene 150 mg de tucatinib.

3. LISTA DE EXCIPIENTES

Contiene sodio y potasio. Leer el prospecto antes de utilizar este medicamento.

4. FORMA FARMACÉUTICA Y CONTENIDO DEL ENVASE

Comprimidos recubiertos con película

84 comprimidos recubiertos con película.

5. FORMA Y VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN

Leer el prospecto antes de utilizar este medicamento.
Para uso por vía oral.

6. ADVERTENCIA ESPECIAL DE QUE EL MEDICAMENTO DEBE MANTENERSE FUERA DE LA VISTA Y DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

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

7. OTRA(S) ADVERTENCIA(S) ESPECIAL(ES), SI ES NECESARIO

8. FECHA DE CADUCIDAD

CAD

9. CONDICIONES ESPECIALES DE CONSERVACIÓN

No requiere condiciones especiales de conservación.

10. PRECAUCIONES ESPECIALES DE ELIMINACIÓN DEL MEDICAMENTO NO UTILIZADO Y DE LOS MATERIALES DERIVADOS DE SU USO, CUANDO CORRESPONDA

11. NOMBRE Y DIRECCIÓN DEL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Seagen B.V.
Evert van de Beekstraat 1-104
1118CL Schiphol
Países Bajos

12. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

EU/1/20/1526/002

13. NÚMERO DE LOTE

Lote

14. CONDICIONES GENERALES DE DISPENSACIÓN

15. INSTRUCCIONES DE USO

16. INFORMACIÓN EN BRAILLE

TUKYSA 150 mg

17. IDENTIFICADOR ÚNICO - CÓDIGO DE BARRAS 2D

Incluido el código de barras 2D que lleva el identificador único.

18. IDENTIFICADOR ÚNICO - INFORMACIÓN EN CARACTERES VISUALES

PC
SN
NN

INFORMACIÓN MÍNIMA A INCLUIR EN BLÍSTERES O TIRAS

BLÍSTER

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

TUKYSA 150 mg comprimidos
tucatinib

**2. NOMBRE DEL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE
COMERCIALIZACIÓN**

Seagen B.V.

3. FECHA DE CADUCIDAD

CAD

4. NÚMERO DE LOTE

Lote

5. OTROS

B. PROSPECTO

Prospecto: información para el paciente

TUKYSA 50 mg comprimidos recubiertos con película TUKYSA 150 mg comprimidos recubiertos con película tucatinib

▼ Este medicamento está sujeto a seguimiento adicional, lo que agilizará la detección de nueva información sobre su seguridad. Puede contribuir comunicando los efectos adversos que pudiera usted tener. La parte final de la sección 4 incluye información sobre cómo comunicar estos efectos adversos.

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 4.

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 otros dos 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.

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).

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 (heces sueltas) y si la diarrea persiste con náuseas y/o vómitos.
- 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 quedarse embarazada**, **consulte a su médico** antes de utilizar este medicamento. El médico sopesará 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 se 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 se 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 periodo 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

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.

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 a más de 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 o farmacéutico 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. También puede comunicarlos directamente a través del sistema nacional de notificación incluido en el [Apéndice V](#). 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 caducidad que aparece en el blíster y en la caja. La fecha de caducidad es el último día del mes que se indica.

No requiere condiciones especiales de conservación.

Los medicamentos no se deben tirar por los desagües ni a la basura. Pregunte a su farmacéutico cómo deshacerse de los envases y de los medicamentos que ya no necesita. De esta forma, ayudará a proteger el medio ambiente.

6. Contenido del envase e información adicional

Composición de TUKYSA

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

Los demás componentes son:

- Núcleo del comprimido: copovidona, crospovidona, cloruro de sodio, cloruro de potasio, hidrogenocarbonato de sodio, sílice coloidal anhidra, estearato de magnesio, celulosa microcristalina (ver sección 2 “TUKYSA contiene sodio y potasio”).
- Cubierta pelicular: alcohol polivinílico, dióxido de titanio, macrogol, talco, óxido de hierro amarillo.

Aspecto del producto y contenido del envase

Los comprimidos recubiertos con película (comprimidos) de TUKYSA de 50 mg son redondos, amarillos y grabados con “TUC” en una cara y con “50” en la otra.

Los comprimidos recubiertos con película (comprimidos) de TUKYSA de 150 mg son oblongos, amarillos y grabados con “TUC” en una cara y con “150” en la otra.

TUKYSA se suministra en blísteres de lámina de aluminio. Cada envase contiene:

TUKYSA 50 mg comprimidos recubiertos con película

- 88 comprimidos (11 blísteres de 8 comprimidos cada uno).

TUKYSA 150 mg comprimidos recubiertos con película

- 84 comprimidos (21 blísteres de 4 comprimidos cada uno).

Puede que solamente estén comercializados algunos tamaños de envases.

Titular de la autorización de comercialización y responsable de la fabricación

Seagen B.V.

Evert van de Beekstraat 1-104

1118CL Schiphol

Países Bajos

Pueden solicitar más información respecto a este medicamento dirigiéndose al representante local del titular de la autorización de comercialización:

België/Belgique/Belgien

Seagen B.V. (Nederland/Pays-Bas/Niederlande)
Tél/Tel: +32 7848 27 51

България

Swixx Biopharma EOOD
Тел.: +359 2 4942 480

Česká republika

Swixx Biopharma s.r.o.
Tel: +420 242 434 222

Danmark

Seagen Denmark ApS
Tlf: +45 89 88 83 53

Deutschland

Seagen Germany GmbH
Tel: +49 893 803 6915

Eesti

Swixx Biopharma OÜ
Tel: +372 640 1030

Ελλάδα

ΓΕΝΕΣΙΣ ΦΑΡΜΑ Α.Ε
Τηλ: +30 210 87 71 500

España

Seagen Spain S.L.U.
Tel: (+34) 919 011 012

France

Seagen France SAS
Tél: +33 184 88 80 69

Hrvatska

Swixx Biopharma d.o.o.
Tel: +385 1 2078 500

Ireland

Seagen B.V. (Netherlands)
Tel: +353 1903 9713

Ísland

Seagen B.V. (Holland)
Sími: +354 539 0641

Italia

Seagen Italy S.r.l.
Tel: (+39) 02 82952389

Lietuva

Swixx Biopharma UAB
Tel: +370 5 236 9140

Luxembourg/Luxemburg

Seagen B.V. (Pays-Bas/Niederlande)
Tél/Tel: +352 27 867 570

Magyarország

Swixx Biopharma Kft.
Tel.: +36 1 9206 550

Malta

Genesis Pharma (Cyprus) Ltd (Ćipru/Cyprus)
Tel: +357 22 765715

Nederland

Seagen B.V.
Tel: +31 202 419041

Norge

Seagen B.V. (Nederland)
Tlf: +45 89 88 83 53

Österreich

Seagen B.V. (Niederlande)
Tel: (+43) 720 778105

Polska

Swixx Biopharma Sp.z o.o.
Tel.: +48 22 460 07 20

Portugal

Seagen B.V. (Países Baixos)
Tel: (+351) 211 451 261

România

Swixx Biopharma S.R.L.
Tel: +40 371 530 850

Slovenija

Swixx Biopharma d.o.o.
Tel: +386 1 2355 100

Slovenská republika

Swixx Biopharma s.r.o.
Tel: +421 2 20833 600

Suomi/Finland

Seagen B.V. (Alankomaat/Nederlândia)
Puh/Tel: +358 753 252 569

Κύπρος

Genesis Pharma (Cyprus) Ltd
Τηλ: +357 22 765715

Latvija

Swixx Biopharma SIA
Tel: +371 6 6164 750

Sverige

Seagen B.V. (Nederländerna)
Tel: (+46) 108 885 437

United Kingdom (Northern Ireland)

Seagen B.V. (Netherlands)
Tel: +44 330 818 0490

Fecha de la última revisión de este prospecto:

La información detallada de este medicamento está disponible en la página web de la Agencia Europea de Medicamentos:

<http://www.ema.europa.eu>.

ANEXO IV

**CONCLUSIONES CIENTÍFICAS Y MOTIVOS PARA LA MODIFICACIÓN DE LAS
CONDICIONES
DE LAS AUTORIZACIONES DE COMERCIALIZACIÓN**

Conclusiones científicas

Teniendo en cuenta lo dispuesto en el Informe de Evaluación del Comité para la Evaluación de Riesgos en Farmacovigilancia (PRAC) sobre los informes periódicos de seguridad (IPS) para el tucatinib, las conclusiones científicas del Comité de Medicamentos de Uso Humano (CHMP) son las siguientes:

Teniendo en cuenta los datos disponibles sobre náuseas y vómitos procedentes de ensayos clínicos y de informes espontáneos, el PRAC considera que se debe instaurar un tratamiento médico inmediato si el paciente presenta diarrea moderada persistente con náuseas y/o vómitos. El PRAC llegó a la conclusión de que se debe modificar en consonancia la información sobre el producto de los productos que contengan tucatinib.

El CHMP está de acuerdo con las conclusiones científicas del PRAC.

Motivos para la modificación de las condiciones de la(s) autorización(es) de comercialización

De acuerdo con las conclusiones científicas para el tucatinib, el CHMP considera que el balance beneficio-riesgo del medicamento o medicamentos que contiene(n) tucatinib no se modifica sujeto a los cambios propuestos en la información del producto.

El CHMP recomienda que se modifiquen las condiciones de la(s) autorización(es) de comercialización.