

## PUNTOS DESTACADOS DE LA INFORMACIÓN DE PRESCRIPCIÓN

Estos puntos destacados no incluyen toda la información necesaria para usar TUKYSA de forma segura y eficaz. Vea la información de prescripción completa de TUKYSA.

**TUKYSA™ (tucatinib) comprimidos, para uso oral**  
Aprobación inicial en EE. UU.: 2020

### INDICACIONES Y USO

TUKYSA es un inhibidor de la cinasa indicado en combinación con trastuzumab y capecitabina para el tratamiento de pacientes adultos con cáncer de mama HER2 positivo metastásico o no reseccionable avanzado, incluidos pacientes con metástasis cerebrales, que han recibido uno o más tratamientos anti-HER2 previos para las metástasis. (1)

### DOSIS Y ADMINISTRACIÓN

- Dosis recomendada: 300 mg administrados por vía oral dos veces al día, con o sin alimentos. (2.1)
- La dosis recomendada para pacientes con insuficiencia hepática grave es de 200 mg administrados por vía oral dos veces al día. (2.3, 8.7)

### PRESENTACIÓN Y CONCENTRACIONES

Comprimidos: 50 mg y 150 mg. (3)

### CONTRAINDICACIONES

Ninguna. (4)

### ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES

- **Diarrea:** Se ha informado diarrea intensa, incluyendo deshidratación, lesión renal aguda y la muerte. Administre tratamiento antidiarreico, según esté clínicamente indicado. Interrumpa la dosis, luego disminuya la dosis o suspenda permanentemente el tratamiento con TUKYSA, según la gravedad. (2.2, 5.1)
- **Hepatotoxicidad:** Se han informado casos de hepatotoxicidad grave durante el tratamiento con TUKYSA. Monitoree los niveles de ALT, AST y bilirrubina antes de iniciar tratamiento con TUKYSA, luego cada 3 semanas durante el tratamiento y según esté clínicamente indicado. Interrumpa la dosis, luego disminuya la dosis o suspenda permanentemente el tratamiento con TUKYSA, según la gravedad. (2.2, 5.2)

## INFORMACIÓN DE PRESCRIPCIÓN COMPLETA: CONTENIDO\*

### 1 INDICACIONES Y USO

### 2 DOSIS Y ADMINISTRACIÓN

- 2.1 Dosis recomendada
- 2.2 Modificaciones de la dosis en caso de reacciones adversas
- 2.3 Modificaciones de la dosis en caso de insuficiencia hepática grave
- 2.4 Modificaciones de la dosis en caso de uso concomitante con inhibidores potentes del CYP2C8

### 3 PRESENTACIÓN Y CONCENTRACIONES

### 4 CONTRAINDICACIONES

### 5 ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES

- 5.1 Diarrea
- 5.2 Hepatotoxicidad
- 5.3 Toxicidad embrionaria-fetal

### 6 REACCIONES ADVERSAS

- 6.1 Experiencia en ensayos clínicos

### 7 INTERACCIONES MEDICAMENTOSAS

- 7.1 Efecto de otros medicamentos sobre TUKYSA
- 7.2 Efecto de TUKYSA sobre otros medicamentos

### 8 USO EN POBLACIONES ESPECÍFICAS

- 8.1 Embarazo
- 8.2 Lactancia

- **Toxicidad embrionaria-fetal:** TUKYSA puede causar daños fetales. Informe a los pacientes del posible riesgo para el feto y use anticoncepción eficaz. (5.3, 8.1, 8.3)  
Además, consulte Información de prescripción completa de trastuzumab y capecitabina para la información sobre embarazo y anticoncepción.

### REACCIONES ADVERSAS

Las reacciones adversas más comunes ( $\geq 20\%$ ) son: diarrea, eritrodismestesia palmo-plantar, náuseas, fatiga, hepatotoxicidad, vómitos, estomatitis, disminución del apetito, dolor abdominal, dolor de cabeza, anemia y erupción cutánea. (6.1)

**Para informar SOSPECHAS DE REACCIONES ADVERSAS, comuníquese con Seattle Genetics, Inc. al 1-855-4SEAGEN o con la FDA al 1-800-FDA-1088 o [www.fda.gov/medwatch](http://www.fda.gov/medwatch).**

### INTERACCIONES FARMACOLÓGICAS

- **Inductores potentes del CYP3A o inductores moderados del CYP2C8:** Evite el uso concomitante de estos medicamentos. (7.1)
- **Inhibidores potentes del CYP2C8:** Evite el uso concomitante de estos medicamentos. Disminuya la dosis de TUKYSA si no se puede evitar el uso simultáneo de estos medicamentos. (2.4, 7.1)
- **Sustratos del CYP3A:** Evite el uso concomitante con sustratos del CYP3A, donde cambios mínimos en la concentración podrían provocar toxicidades graves o potencialmente mortales. (7.2)
- **Sustratos de la glucoproteína P (gp-P):** Considere reducir la dosis de sustratos de la gp-P, donde cambios mínimos en la concentración podrían provocar toxicidades graves o potencialmente mortales. (7.2)

### USO EN POBLACIONES ESPECÍFICAS

**Lactancia:** Aconseje a las mujeres que no deben amamantar. (8.2)

**Consulte la sección 17 de INFORMACIÓN SOBRE ASESORAMIENTO DEL PACIENTE y el etiquetado para pacientes aprobado por la FDA.**

Revisado: 04/2020

8.3 Mujeres y hombres con capacidad para procrear

8.4 Uso pediátrico

8.5 Uso geriátrico

8.6 Insuficiencia renal

8.7 Insuficiencia hepática

### 11 DESCRIPCIÓN

### 12 FARMACOLOGÍA CLÍNICA

- 12.1 Mecanismo de acción
- 12.2 Farmacodinámica
- 12.3 Farmacocinética

### 13 TOXICOLOGÍA NO CLÍNICA

- 13.1 Carcinogénesis, mutagénesis, discapacidad de la fertilidad

### 14 ESTUDIOS CLÍNICOS

- 14.1 Cáncer de mama HER2 positivo metastásico

### 16 PRESENTACIÓN/ALMACENAMIENTO Y MANIPULACIÓN

- 16.1 Presentación

### 17 INFORMACIÓN SOBRE ASESORAMIENTO DEL PACIENTE

\*Las secciones o subsecciones omitidas de la información de prescripción completa no aparecen en la lista.

## INFORMACIÓN DE PRESCRIPCIÓN COMPLETA

### 1 INDICACIONES Y USO

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

### 2 DOSIS Y ADMINISTRACIÓN

#### 2.1 Dosis recomendada

La dosis recomendada de TUKYSA es de 300 mg administrados por vía oral dos veces al día, en combinación con trastuzumab y capecitabina, hasta progresión de la enfermedad o toxicidad inaceptable [vea Estudios clínicos (14)].

Indique al paciente que trague los comprimidos de TUKYSA enteros y que no debe masticarlos, triturarlos ni partirlos antes de tragárselos. Indique al paciente que no ingiera el comprimido si está roto, agrietado o no está intacto.

Informe al paciente que tome TUKYSA con un intervalo aproximado de 12 horas y a la misma hora todos los días, con o sin alimentos.

Si el paciente vomita o se salta una dosis de TUKYSA, indique al paciente que se tome la siguiente dosis a su hora programada habitual.

Cuando se administra en combinación con TUKYSA, la dosis recomendada de capecitabina es de 1000 mg/m<sup>2</sup> por vía oral dos veces al día en los 30 minutos siguientes a una comida. TUKYSA y capecitabina se pueden tomar al mismo tiempo. Consulte la información adicional en la Información de prescripción completa de trastuzumab y capecitabina.

#### 2.2 Modificaciones de la dosis en caso de reacciones adversas

Las reducciones de la dosis y las modificaciones de la dosis de TUKYSA recomendadas en caso de reacciones adversas se muestran en las Tablas 1 y 2. Consulte la Información de prescripción completa de trastuzumab y capecitabina para la información sobre modificaciones de la dosis de estos medicamentos.

**Tabla 1: Reducciones recomendadas de la dosis de TUKYSA en caso de reacciones adversas**

Reducción de la dosis	Dosis recomendada de TUKYSA
Primero	250 mg por vía oral dos veces al día
Segundo	200 mg por vía oral dos veces al día
Tercero	150 mg por vía oral dos veces al día

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

**Tabla 2: Modificaciones recomendadas de la dosis de TUKYSA en caso de reacciones adversas**

Reacción adversa <sup>1</sup>	Intensidad	Modificación de la dosis de TUKYSA
Diarrea [vea Advertencias y precauciones (5.1)]	Grado 3 sin tratamiento antidiarreico	Inicie o intensifique el tratamiento médico apropiado. Interrumpa el tratamiento con TUKYSA hasta recuperación a grado ≤1, luego reinicie TUKYSA al mismo nivel de dosis.
	Grado 3 con tratamiento antidiarreico	Inicie o intensifique el tratamiento médico apropiado. Interrumpa el tratamiento con TUKYSA hasta recuperación a grado ≤1, luego reinicie TUKYSA al siguiente nivel de dosis más bajo.
	Grado 4	Interrumpa permanentemente el tratamiento con TUKYSA.
Hepatotoxicidad <sup>2</sup> [vea Advertencias y precauciones (5.2)]	Bilirrubina de grado 2 (> 1.5 a 3 veces el LSN)	Interrumpa el tratamiento con TUKYSA hasta recuperación a grado ≤1, luego reinicie TUKYSA al mismo nivel de dosis.
	ALT o AST de grado 3 (> 5 a 20 veces el LSN) O Bilirrubina de grado 3 (> 3 a 10 veces el LSN)	Interrumpa el tratamiento con TUKYSA hasta recuperación a grado ≤1, luego reinicie TUKYSA al siguiente nivel de dosis más bajo.
	ALT o AST de grado 4 (> 5 a 20 veces el LSN) O Bilirrubina de grado 4 (> 10 veces el LSN)	Interrumpa permanentemente el tratamiento con TUKYSA.
	ALT o AST > 3 veces el LSN Y Bilirrubina > 2 veces el LSN	Interrumpa permanentemente el tratamiento con TUKYSA.
	Otras reacciones adversas [vea Reacciones adversas (6.1)]	Grado 3
	Grado 4	Interrumpa permanentemente el tratamiento con TUKYSA.

1. La clasificación basada en los Criterios Terminológicos Comunes del Instituto Nacional del Cáncer para Acontecimientos Adversos, versión 4.03

2. Abreviaturas: LSN = límite superior de la normalidad; ALT = alanina aminotransferasa; AST = aspartato aminotransferasa

### 2.3 Modificaciones de la dosis en caso de insuficiencia hepática grave

En los pacientes con insuficiencia hepática grave (clasificación C, según Child-Pugh), disminuya la dosis recomendada a 200 mg por vía oral dos veces al día [vea Uso en poblaciones específicas (8.7), Farmacología clínica (12.3)].

### 2.4 Modificaciones de la dosis en caso de uso concomitante con inhibidores potentes del CYP2C8

Evite el uso concomitante de inhibidores potentes del CYP2C8 con TUKYSA. Si no se puede evitar el uso concomitante con un inhibidor potente del CYP2C8, disminuya la dosis recomendada a 100 mg por vía oral dos veces al día. Después de la interrupción del inhibidor potente del CYP2C8 durante 3 semividas de eliminación, reinicie la dosis de TUKYSA que haya sido administrada antes de iniciar el inhibidor [vea Interacciones farmacológicas (7.2), Farmacología clínica (12.3)].

## 3 PRESENTACIÓN Y CONCENTRACIONES

Comprimidios:

- 50 mg: redondo, amarillo, con revestimiento pelicular, con la grabación "TUC" en un lado y "50" en el otro lado.
- 150 mg: ovalado, amarillo, con revestimiento pelicular, con la grabación "TUC" en un lado y "150" en el otro lado.

## 4 CONTRAINDICACIONES

Ninguna.

## 5 ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES

### 5.1 Diarrea

TUKYSA puede causar diarrea intensa, incluyendo deshidratación, hipotensión, lesión renal aguda y la muerte [vea Reacciones adversas (6.1)]. En el estudio HER2CLIMB, el 81% de los pacientes que recibieron TUKYSA presentaron diarrea, incluido el 12% con diarrea de grado 3 y el 0.5% con diarrea de grado 4. Ambos pacientes que desarrollaron diarrea de

grado 4 fallecieron posteriormente. La diarrea fue un factor que contribuyó a la muerte. La mediana del tiempo hasta el inicio del primer episodio de diarrea fue de 12 días y la mediana de tiempo hasta su resolución fue de 8 días. A causa de la diarrea fue necesario disminuir la dosis de TUKYSA en el 6% de los pacientes e interrumpir el tratamiento de TUKYSA en el 1% de los pacientes. No fue necesario el uso profiláctico de tratamiento contra la diarrea en el estudio HER2CLIMB.

Si se produce diarrea, administre tratamiento antidiarreico, según esté indicado desde el punto de vista clínico. Realice pruebas diagnósticas, según esté clínicamente indicado, para excluir otras causas de la diarrea. Según la intensidad de la diarrea, interrumpa la dosis, luego reduzca la dosis o interrumpa permanentemente el tratamiento con TUKYSA [vea Dosis y administración (2.2)].

### 5.2 Hepatotoxicidad

TUKYSA puede causar hepatotoxicidad [vea Reacciones adversas (6.1)]. En el estudio HER2CLIMB, el 8% de los pacientes que recibieron TUKYSA presentaron un aumento de los niveles de LAT > 5 veces el LSN, el 6% presentó un aumento de los niveles de AST > 5 veces el LSN y el 1.5% tuvo un aumento de los niveles de bilirrubina > 3 veces el LSN (grado ≥3). A causa de la hepatotoxicidad fue necesario disminuir la dosis de TUKYSA en el 8% de los pacientes e interrumpir el tratamiento de TUKYSA en el 1.5% de los pacientes.

Monitoree los niveles de ALT, AST y bilirrubina antes de iniciar tratamiento con TUKYSA, luego cada 3 semanas durante el tratamiento y según esté clínicamente indicado. Según la intensidad de la hepatotoxicidad, interrumpa la dosis, luego reduzca la dosis o interrumpa permanentemente TUKYSA [vea Dosis y administración (2.2)].

### 5.3 Toxicidad embrionaria-fetal

Sobre la base de los hallazgos obtenidos en estudios realizados con animales y su mecanismo de acción, TUKYSA puede causar daños fetales cuando se administra a una mujer embarazada. En estudios de reproducción en animales, la administración de tucatinib a ratas y conejas preñadas durante la organogénesis provocó mortalidad embrionaria-fetal, disminuyó el peso fetal y causó anomalías fetales debido a exposiciones maternas ≥ 1.3 veces la exposición en seres humanos (ABC) a la dosis recomendada.

Informe a las mujeres embarazadas y a las mujeres con capacidad para procrear del posible riesgo para el feto. Informe a las pacientes de sexo femenino con capacidad para procrear que deben usar anticoncepción eficaz durante el tratamiento con TUKYSA y durante al menos 1 semana después de la última dosis. Aconseje a los pacientes masculinos con parejas femeninas con capacidad para procrear que deben usar anticoncepción eficaz durante el tratamiento con TUKYSA y durante al menos 1 semana después de la última dosis [vea Uso en poblaciones específicas (8.1, 8.3)].

TUKYSA se utiliza en combinación con trastuzumab y capecitabina. Consulte la información sobre embarazo y anticoncepción en la Información de prescripción completa de trastuzumab y capecitabina.

## 6 REACCIONES ADVERSAS

Las siguientes reacciones adversas clínicamente importantes se describen en otra parte de la etiqueta:

- Diarrea [vea Advertencias y precauciones (5.1)]
- Hepatotoxicidad [vea Advertencias y precauciones (5.2)]

### 6.1 Experiencia en ensayos clínicos

Puesto que los ensayos clínicos se realizan bajo condiciones muy variables, las tasas de reacciones adversas que se observan en ensayos clínicos de un medicamento no se pueden comparar directamente con las tasas de los ensayos clínicos de otro medicamento, y es posible que no reflejen las tasas observadas en la práctica.

#### Cáncer de mama HER2 positivo metastásico HER2CLIMB

La seguridad de TUKYSA en combinación con trastuzumab y capecitabina se evaluó en el estudio HER2CLIMB [vea Estudios clínicos (14)]. Los pacientes recibieron 300 mg de TUKYSA dos veces todos los días más trastuzumab y capecitabina (n = 404) o placebo más trastuzumab y capecitabina (n = 197). La mediana de la duración del tratamiento fue de 5.8 meses (intervalo: 3 días, 2.9 años) para el grupo de tratamiento con TUKYSA.

Se produjeron reacciones adversas graves en el 26% de los pacientes que recibieron TUKYSA. Las reacciones adversas graves que se produjeron en ≥ 2% de los pacientes que recibieron TUKYSA fueron: diarrea (4%), vómitos (2.5%), náuseas (2%), dolor abdominal (2%) y convulsiones (2%). Se produjeron reacciones adversas mortales en el 2% de los pacientes que recibieron TUKYSA, incluyendo muerte súbita, septicemia, deshidratación y choque cardiogénico.

Se produjeron reacciones adversas que condujeron a la interrupción del tratamiento en el 6% de los pacientes que recibieron TUKYSA. Las reacciones adversas que condujeron a la interrupción del tratamiento de TUKYSA en ≥1% de los pacientes fueron: hepatotoxicidad (1.5%) y diarrea (1%).

Se produjeron reacciones adversas que condujeron a la disminución de la dosis en el 21% de los pacientes que recibieron TUKYSA. Las reacciones adversas que condujeron a la reducción de la dosis de TUKYSA en ≥2% de los pacientes fueron: hepatotoxicidad (8%) y diarrea (6%).

Las reacciones adversas más comunes en los pacientes que recibieron TUKYSA (≥20%) fueron: diarrea, eritrodismesia palmo-plantar, náuseas, fatiga, hepatotoxicidad, vómitos, estomatitis, disminución del apetito, dolor abdominal, dolor de cabeza, anemia y erupción cutánea.

**Tabla 3: Reacciones adversas (≥ 10%) en pacientes que recibieron TUKYSA y con una diferencia ≥ 5% entre grupos en comparación con el placebo en el estudio HER2CLIMB (todos los grados)**

Reacción adversa	TUKYSA + trastuzumab + capecitabina N = 404			Placebo + trastuzumab + capecitabina N = 197		
	Todos los grados %	Grado 3 %	Grado 4 %	Todos los grados %	Grado 3 %	Grado 4 %
<b>Trastornos gastrointestinales</b>						
Diarrea	81	12	0.5	53	9	0
Náuseas	58	3.7	0	44	3	0
Vómitos	36	3	0	25	3.6	0
Estomatitis <sup>1</sup>	32	2.5	0	21	0.5	0
<b>Trastornos cutáneos y del tejido subcutáneo</b>						
Síndrome de eritrodisestesia palmo-plantar	63	13	0	53	9	0
Erupción cutánea <sup>2</sup>	20	0.7	0	15	0.5	0
<b>Trastornos hepato biliares</b>						
Hepatotoxicidad <sup>3</sup>	42	9	0.2	24	3.6	0
<b>Trastornos del metabolismo y de nutrición</b>						
Disminución del apetito	25	0.5	0	20	0	0
<b>Trastornos sanguíneos y del sistema linfático</b>						
Anemia <sup>4</sup>	21	3.7	0	13	2.5	0
<b>Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo</b>						
Artralgia	15	0.5	0	4.6	0.5	0
<b>Investigaciones</b>						
Aumento del nivel de creatinina <sup>5</sup>	14	0	0	1.5	0	0
Disminución del peso	13	1	0	6	0.5	0
<b>Trastornos del sistema nervioso</b>						
Neuropatía periférica <sup>6</sup>	13	0.5	0	7	1	0
<b>Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos</b>						
Epistaxia	12	0	0	5	0	0

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

**Tabla 4: Empeoramiento de las anomalías de laboratorio (≥20%) respecto al inicio en pacientes que recibieron TUKYSA y con una diferencia ≥ 5% en comparación con el placebo en el estudio HER2CLIMB**

Reacción adversa	TUKYSA + trastuzumab + capecitabina <sup>1</sup>		Placebo + trastuzumab + capecitabina <sup>1</sup>	
	Todos los grados %	Grados ≥3 %	Todos los grados %	Grados ≥3 %
<b>Hematología</b>				
Disminución del nivel de hemoglobina	59	3.3	51	1.5
<b>Bioquímica</b>				
Disminución del nivel de fósforo	57	8	45	7
Aumento del nivel de bilirrubina	47	1.5	30	3.1
Aumento del nivel de ALT	46	8	27	0.5
Aumento del nivel de AST	43	6	25	1
Disminución del nivel de magnesio	40	0.8	25	0.5

(continuado)

**Tabla 4: Empeoramiento de las anomalías de laboratorio (≥20%) respecto al inicio en pacientes que recibieron TUKYSA y con una diferencia ≥ 5% en comparación con el placebo en el estudio HER2CLIMB**

Reacción adversa	TUKYSA + trastuzumab + capecitabina <sup>1</sup>		Placebo + trastuzumab + capecitabina <sup>1</sup>	
	Todos los grados %	Grados ≥3 %	Todos los grados %	Grados ≥3 %
<b>Bioquímica</b>				
Disminución del nivel de potasio <sup>2</sup>	36	6	31	5
Aumento del nivel de creatinina <sup>3</sup>	33	0	6	0
Disminución del nivel de sodio <sup>4</sup>	28	2.5	23	2
Aumento del nivel de fosfatasa alcalina	26	0.5	17	0

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

#### Aumento del nivel de creatinina

El aumento medio del nivel de creatinina sérica fue del 32% en los primeros 21 días de tratamiento con TUKYSA. Los aumentos en los niveles de creatinina sérica continuaron durante el tratamiento y fueron reversibles al terminar el tratamiento. Considere marcadores alternativos de la función renal si se observan aumentos persistentes en el nivel de creatinina sérica [vea *Farmacología clínica* (12.3)].

### 7 INTERACCIONES MEDICAMENTOSAS

#### 7.1 Efectos de otros medicamentos sobre TUKYSA

La Tabla 5 resume el efecto de otros medicamentos sobre TUKYSA.

**Tabla 5: Interacciones medicamentosas que afectan a TUKYSA**

<b>Inductores potentes del CYP3A o inductores moderados del CYP2C8</b>	
<i>Impacto clínico</i>	El uso concomitante de TUKYSA con un inductor potente del CYP3A o moderado del CYP2C8 disminuyó las concentraciones plasmáticas de tucatinib [vea <i>Farmacología clínica</i> (12.3)], lo que puede reducir la actividad de TUKYSA.
<i>Tratamiento</i>	Evite el uso concomitante de TUKYSA con un inductor potente del CYP3A o moderado del CYP2C8.
<b>Inhibidores potentes o moderados del CYP2C8</b>	
<i>Impacto clínico</i>	El uso concomitante de TUKYSA con un inductor potente del CYP2C8 aumentó las concentraciones plasmáticas de tucatinib [vea <i>Farmacología clínica</i> (12.3)], lo que puede aumentar el riesgo de la toxicidad de TUKYSA.
<i>Tratamiento</i>	Evite el uso concomitante de TUKYSA con un inhibidor potente del CYP2C8. Aumente el monitoreo de la toxicidad de TUKYSA con inhibidores moderados del CYP2C8.

#### 7.2 Efecto de TUKYSA sobre otros medicamentos

La Tabla 6 resume el efecto de TUKYSA sobre otros medicamentos.

**Tabla 6: Interacciones farmacológicas de TUKYSA que afectan a otros medicamentos**

<b>Sustratos del CYP3A</b>	
<i>Impacto clínico</i>	El uso concomitante de TUKYSA con un sustrato del CYP3A aumentó las concentraciones plasmáticas de sustrato del CYP3A [vea <i>Farmacología clínica</i> (12.3)], lo que puede aumentar la toxicidad asociada con un sustrato del CYP3A.
<i>Tratamiento</i>	Evite el uso concomitante de TUKYSA con sustratos del CYP3A, donde cambios mínimos en la concentración podrían provocar toxicidades graves o potencialmente mortales. Si su uso concomitante es inevitable, disminuya la dosis del sustrato del CYP3A, conforme con el etiquetado aprobado del producto.
<b>Sustratos de la glucoproteína P (gp-P)</b>	
<i>Impacto clínico</i>	El uso concomitante de TUKYSA con un sustrato de la gp-P aumentó las concentraciones plasmáticas de sustrato de la gp-P [vea <i>Farmacología clínica</i> (12.3)], lo que puede aumentar la toxicidad asociada con un sustrato de la gp-P.
<i>Tratamiento</i>	Considere reducir la dosis de sustratos de la gp-P, donde cambios mínimos en la concentración podrían provocar toxicidades graves o potencialmente mortales.

## 8 USO EN POBLACIONES ESPECÍFICAS

### 8.1 Embarazo

#### Resumen de riesgos

TUKYSA se utiliza en combinación con trastuzumab y capecitabina. Consulte la Información de prescripción completa de trastuzumab y capecitabina para información sobre embarazo.

Sobre la base de los hallazgos obtenidos en los estudios realizados con animales y su mecanismo de acción, TUKYSA puede causar daños fetales cuando se administra a una mujer embarazada [vea *Farmacología clínica* (12.1)]. No se dispone de datos en seres humanos sobre el uso de TUKYSA en mujeres embarazadas para informar un riesgo asociado con medicamentos. En estudios de reproducción en animales, la administración de tucatinib a ratas y conejas preñadas durante la organogénesis provocó mortalidad embrionaria-fetal, disminuyó el peso fetal y causó anomalías fetales debido a exposiciones maternas  $\geq 1.3$  veces la exposición en seres humanos (ABC) a la dosis recomendada (vea *Datos*). Informe a las mujeres embarazadas y a las mujeres con capacidad para procrear del posible riesgo para el feto.

Se desconoce el riesgo de fondo de defectos congénitos graves y abortos espontáneos para la población indicada. En la población general de EE. UU., el riesgo de fondo estimado de defectos congénitos mayores y abortos espontáneos en embarazos clínicamente reconocidos es del 2–4% y 15–20%, respectivamente.

#### Datos

##### Datos en animales

En estudios sobre desarrollo embrionario fetal, las ratas y conejas preñadas recibieron dosis orales de tucatinib de hasta 150 mg/kg/día durante el período de la organogénesis.

En ratas, la administración oral de tucatinib provocó toxicidad materna (pérdida de peso corporal, menor aumento de peso corporal, bajo consumo de alimentos) a dosis  $\geq 90$  mg/kg/día. Los efectos fetales incluyeron menor cantidad de fetos vivos, disminución del peso fetal, y anomalías fetales (aumento en las variaciones óseas, osificación incompleta) a dosis  $\geq 90$  mg/kg/día (aproximadamente 3.5 veces la exposición en seres humanos a la dosis recomendada basada en el ABC).

En conejos, la administración oral de tucatinib causó un aumento en las resorpciones, un menor porcentaje de fetos vivos y malformaciones óseas, viscerales y externas en fetos a dosis  $\geq 90$  mg/kg/día (1.3 veces la exposición en seres humanos a la dosis recomendada basada en el ABC). Las anomalías fetales incluyeron cabeza abovedada, dilatación cerebral, osificación incompleta de los huesos frontal y parietal y un agujero en el orificio parietal.

### 8.2 Lactancia

#### Resumen de riesgos

TUKYSA se utiliza en combinación con trastuzumab y capecitabina. Consulte la Información de prescripción completa de trastuzumab y capecitabina para información sobre lactancia.

No hay datos sobre la presencia de tucatinib o sus metabolitos en leche humana o animal ni de sus efectos sobre el lactante o la producción de leche. Debido al potencial de reacciones adversas graves en lactantes, informe a las mujeres que no deben amamantar durante el tratamiento con TUKYSA ni durante al menos 1 semana después de la última dosis.

### 8.3 Mujeres y hombres con capacidad para procrear

TUKYSA puede causar lesiones fetales cuando se administra a una mujer embarazada [vea *Uso en poblaciones específicas* (8.1)]. TUKYSA se utiliza en combinación con trastuzumab y capecitabina. Consulte la Información de prescripción completa de trastuzumab y capecitabina para información sobre contracepción e infertilidad.

#### Prueba de embarazo

Compruebe el estado de embarazo de las mujeres con capacidad para procrear antes de iniciar terapia con TUKYSA.

#### Anticoncepción

##### Mujeres

Informe a las pacientes de sexo femenino con capacidad para procrear que deben usar anticoncepción eficaz durante el tratamiento con TUKYSA y durante al menos 1 semana después de la última dosis.

##### Hombres

Informe a los pacientes de sexo masculino con parejas de sexo femenino con capacidad para procrear que deben usar anticoncepción eficaz durante el tratamiento con TUKYSA y durante al menos 1 semana después de la última dosis.

#### Infertilidad

Según los hallazgos obtenidos en estudios realizados con animales, TUKYSA puede alterar la fertilidad en hombres y mujeres [vea *Toxicología no clínica* (13.1)].

### 8.4 Uso pediátrico

No se ha establecido la seguridad y la eficacia de TUKYSA en pacientes pediátricos.

### 8.5 Uso geriátrico

En el estudio HER2CLIMB, 82 pacientes que recibieron TUKYSA tenían  $\geq 65$  años, de los cuales 8 pacientes tenían  $\geq 75$  años. La incidencia de reacciones adversas graves en los pacientes que recibieron TUKYSA fue del 34% en pacientes  $\geq 65$  años en comparación con el 24% en pacientes  $<65$  años. Las reacciones adversas graves más frecuentes en los pacientes que recibieron TUKYSA y que tenían  $\geq 65$  años de edad fueron: diarrea (9%), vómitos (6%) y náuseas (5%). No se observaron diferencias generales en la eficacia de TUKYSA en pacientes  $\geq 65$  años en comparación con los pacientes más jóvenes. Hubo demasiados pocos pacientes  $\geq 75$  años para evaluar las diferencias en la eficacia o la seguridad.

### 8.6 Insuficiencia renal

El uso de TUKYSA, en combinación con capecitabina y trastuzumab, no se recomienda en pacientes con insuficiencia renal grave (CLCr  $< 30$  ml/min estimada mediante la ecuación de Cockcroft-Gault), porque la capecitabina está contraindicada en pacientes con insuficiencia

renal grave. Consulte la Información de prescripción completa de capecitabina para más información sobre la insuficiencia renal grave.

No se recomiendan ajustes de la dosis en los pacientes con insuficiencia renal leve o moderada (depuración de creatinina [CLCr] de 30 a 89 ml/min).

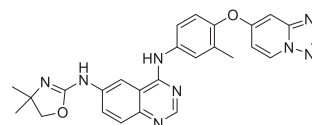
### 8.7 Insuficiencia hepática

La exposición a tucatinib aumenta en pacientes con insuficiencia hepática grave (clasificación C, según Child-Pugh). Disminuya la dosis de TUKYSA en pacientes con insuficiencia hepática grave (clasificación C, según Child-Pugh) [vea *Dosis y administración* (2.3), *Farmacología clínica* (12.3)].

No se requiere ningún ajuste de la dosis de TUKYSA en los pacientes con insuficiencia hepática leve (clasificación A, según Child-Pugh) o moderada (clasificación B, según Child-Pugh).

## 11 DESCRIPCIÓN

Tucatinib es un inhibidor de la cinasa. El nombre químico es (N4-(4-((1,2,4)triazolo [1,5-a] piridin-7-iloxi)-3-metilfenil)-N6-(4,4-dimetil-4,5-dihidroxazol-2-il)quinazolina-4,6-diamina). La fórmula molecular es  $C_{26}H_{24}N_8O_2$  y el peso molecular es 480.52 g/mol. La estructura química es la siguiente:



TUKYSA (tucatinib) se suministra como comprimidos recubiertos de 50 mg y 150 mg para uso oral y contiene los siguientes componentes inactivos:

Núcleo del comprimido: copovidona, crospovidona, cloruro sódico, cloruro potásico, bicarbonato sódico, dióxido de silicio coloidal, estearato de magnesio y celulosa microcristalina.

Recubrimiento: revestimiento pelicular amarillo: alcohol polivinílico, dióxido de titanio, macrogol/polietilenglicol, talco y óxido de hierro amarillo no irradiado.

Cada comprimido de 50 mg de TUKYSA contiene 10.10 mg (0.258 mEq) de potasio y 9.21 mg (0.401 mEq) de sodio.

Cada comprimido de 150 mg de TUKYSA contiene 30.29 mg (0.775 mEq) de potasio y 27.64 mg (1.202 mEq) de sodio.

## 12 FARMACOLOGÍA CLÍNICA

### 12.1 Mecanismo de acción

Tucatinib es un inhibidor de la tirosina cinasa de HER2. In vitro, tucatinib inhibe la fosforilación de HER2 y HER3, lo que resulta en la inhibición de la señalización descendente de MAPK y AKT y la proliferación celular, y mostró actividad antitumoral en las células tumorales que expresan HER2. In vivo, tucatinib inhibió el crecimiento de los tumores que expresan HER2. La combinación de tucatinib y trastuzumab mostró un aumento de la actividad antitumoral in vitro e in vivo en comparación con cualquiera de los medicamentos por sí solos.

### 12.2 Farmacodinámica

#### Relación entre exposición y respuesta

Las relaciones exposición-respuesta de tucatinib y el período de la respuesta farmacodinámica no se han caracterizado por completo.

#### Electrofisiología cardíaca

No se detectó ningún aumento medio grande en el intervalo QTc (es decir,  $> 20$  ms) después del tratamiento con TUKYSA a la dosis recomendada de 300 mg tomados por vía oral dos veces al día.

### 12.3 Farmacocinética

Los valores de  $ABC_{0-12h}$  y  $C_{max}$  aumentan proporcionalmente con el rango de dosis de 50 mg a 300 mg (0.17 a 1 vez la dosis recomendada aprobada). Tucatinib mostró una acumulación de 1.7 veces para el ABC y de 1.5 veces para la  $C_{max}$  después de la administración de 300 mg de TUKYSA dos veces todos los días durante un período de 14 días. El tiempo hasta alcanzar el estado estable fue aproximadamente de 4 días.

#### Absorción

La mediana de tiempo hasta alcanzar la concentración plasmática máxima de tucatinib fue aproximadamente de 2 horas (intervalo de 1 a 4 horas).

#### Efectos de los alimentos

Después de la administración de una única dosis oral de TUKYSA en 11 sujetos después de una comida con alto contenido de grasa (aproximadamente 58% de grasa, 26% de carbohidratos y 16% de proteína), la media del  $ABC_{0-12h}$  aumentó 1.5 veces, el  $T_{max}$  cambió de 1.5 horas a 4 horas y la  $C_{max}$  se mantuvo igual. El efecto de los alimentos sobre la farmacocinética de tucatinib no fue importante desde el punto de vista clínico.

#### Distribución

La media geométrica (CV%) del volumen aparente de distribución de tucatinib fue aproximadamente de 1670 litros (66%). La unión a proteína plasmática fue del 97.1% a concentraciones clínicamente relevantes.

#### Eliminación

La media geométrica (CV%) de la semivida de tucatinib fue aproximadamente de 8.5 (21%) horas y la depuración aparente fue de 148 l/h (55%).

#### Metabolismo

Tucatinib es metabolizado principalmente por el CYP2C8 y, en menor medida, por el CYP3A.

#### Excreción

Después de una única dosis oral de 300 mg de tucatinib marcado radioactivamente, aproximadamente el 86% de la dosis total radiomarcada se recuperó en heces (16% de

la dosis administrada en forma de tucatinib sin modificar) y el 4.1% en orina con una recuperación total general del 90% en los 13 días posteriores a la administración de la dosis. En plasma, aproximadamente el 76% de la radiactividad plasmática se mantuvo igual, el 19% se atribuyó a metabolitos identificados y aproximadamente el 5% no se asignó.

#### Poblaciones específicas

La edad (< 65 (n = 211); ≥ 65 (n = 27)), la albúmina (de 25 a 52 g/l), la depuración de creatinina (depuración de creatinina [CLCr] de 60 a 89 ml/min (n = 89); CLCr de 30 a 59 ml/min (n = 5)), el peso corporal (de 41 a 138 kg) y la raza (caucásica (n=168), negra (n=53), o asiática (n=10)) no tuvieron ningún efecto significativo desde el punto de vista clínico sobre la exposición a tucatinib.

#### Insuficiencia renal

No se observaron diferencias importantes en la farmacocinética de tucatinib en pacientes con insuficiencia renal leve o moderada (depuración de creatinina: de 30 a 89 ml/min, según la fórmula de Cockcroft-Gault). El efecto de la insuficiencia renal grave (depuración de creatinina: < 30 ml/min) sobre la farmacocinética de tucatinib es desconocido.

#### Insuficiencia hepática

La insuficiencia hepática leve (clasificación A, según Child-Pugh) y moderada (clasificación B, según Child-Pugh) no tuvo ningún efecto clínicamente importante sobre la exposición a tucatinib. El valor  $ABC_{0-12h}$  de tucatinib aumentó 1.6 veces en los sujetos con insuficiencia hepática grave (clasificación C, según Child-Pugh) en comparación con los sujetos que tenían una función hepática normal.

#### Estudios de interacciones medicamentosas

##### Estudios clínicos

**Tabla 7: Efecto de otros medicamentos sobre TUKYSA**

Medicamento concomitante (Dosis)	Dosis de TUKYSA	Relación (IC del 90%) de exposición a tucatinib con o sin medicamento concomitante	
		C <sub>máx</sub>	ABC
Inhibidor potente del CYP3A Itraconazol (200 mg dos veces todos los días)	Una sola dosis de 300 mg	1.3 (1.2, 1.4)	1.3 (1.3, 1.4)
Inductor potente del CYP3A/inductor moderado del CYP2C8 Rifampicina (600 mg una vez todos los días)		0.6 (0.5, 0.8)	0.5 (0.4, 0.6)
Inhibidor potente del CYP2C8 Gemfibrozilo (600 mg dos veces todos los días)		1.6 (1.5, 1.8)	3.0 (2.7, 3.5)

**Tabla 8: Efecto de TUKYSA sobre otros medicamentos**

Medicamento concomitante (Dosis)	Dosis de TUKYSA	Relación (IC del 90%) de las medidas de exposición del medicamento concomitante con/sin tucatinib	
		C <sub>máx</sub>	ABC
Sustrato del CYP2C8 Repaglinida (una sola dosis de 0.5 mg)	300 mg dos veces todos los días	1.7 (1.4, 2.1)	1.7 (1.5, 1.9)
Sustrato del CYP3A Midazolam (una sola dosis de 2 mg)		3.0 (2.6, 3.4)	5.7 (5.0, 6.5)
Sustrato de la glucoproteína P (gp-P) Digoxina (una sola dosis de 0.5 mg)		2.4 (1.9, 2.9)	1.5 (1.3, 1.7)
Sustrato de MATE1/2-K <sup>a</sup> Metformina (una sola dosis de 850 mg)		1.1 (1.0, 1.2)	1.4 (1.2, 1.5)

a. Tucatinib disminuyó la depuración renal de la metformina sin ningún efecto sobre la velocidad de filtración glomerular (VFG) medida por la depuración de iohexol y cistatina C sérica.

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

#### Estudios in vitro

**Enzimas del citocromo P450 (CYP):** Tucatinib es un inhibidor reversible de CYP2C8 y CYP3A y un inhibidor del CYP3A dependiente del tiempo, pero no es un inhibidor de CYP1A2, CYP2B6, CYP2C9, CYP2C19 o CYP2D6.

**Enzimas de la uridina difosfato (UDP)-glucuronosil transferasa (UGT):** Tucatinib no es un inhibidor de UGT1A1.

**Sistemas de transportadores:** Tucatinib es un sustrato de la gp-P y BCRP, pero no es un sustrato de OAT1, OAT3, OCT1, OCT2, OATP1B1, OATP1B3, MATE1, MATE2-K, o BSEP.

Tucatinib inhibe el transporte de metformina mediado por MATE1/MATE2-K y el transporte de creatinina mediado por OCT2/MATE1. El aumento observado en el nivel de creatinina sérica en los estudios clínicos de tucatinib se debe a la inhibición de la secreción tubular de creatinina a través de CT2 y MATE1.

## 13 TOXICOLOGÍA NO CLÍNICA

### 13.1 Carcinogenia, mutagenia, discapacidad de la fertilidad

No se han realizado estudios de carcinogenia con tucatinib.

Tucatinib no fue mutágeno en un ensayo in vitro de mutación inversa bacteriano (Ames). Tucatinib no fue clastógeno en un ensayo in vitro de aberración cromosómica ni en un ensayo in vivo con micronúcleos de médula ósea de ratón.

No se han realizado estudios de fertilidad en animales. En estudios de toxicidad con dosis repetidas que tuvo una duración máxima de 13 semanas, se observó una disminución de cuerpos lúteos/quistes en el cuerpo lúteo, aumento de células intersticiales en los ovarios, atrofia del útero y mucificación de la vagina en ratas hembras a dosis ≥ 6 mg/kg/día (aproximadamente 0.1 veces la exposición en seres humanos a la dosis recomendada basada en el ABC). Se observó atrofia y edema de los testículos, así como oligospermia/residuos de células germinales en los epidídimos en ratas macho a dosis ≥ 120 mg/kg/día (aproximadamente 13 veces la exposición en seres humanos a la dosis recomendada basada en el ABC).

## 14 ESTUDIOS CLÍNICOS

### 14.1 Cáncer de mama HER2 positivo metastásico

Se evaluó la eficacia de TUKYSA, en combinación con trastuzumab y capecitabina, en 612 pacientes en el estudio HER2CLIMB (NCT02614794), un ensayo clínico aleatorizado (2:1), doble ciego, controlado con placebo. Se requirió que los pacientes presentaran cáncer de mama metastásico o localmente avanzado no reseccionable, HER2 positivo, con o sin metástasis cerebrales, y que hubieran recibido tratamiento previo con trastuzumab, pertuzumab y ado-trastuzumab emtansina (T-DM1) de manera separada o en combinación, para las metástasis o como tratamiento neoadyuvante o adyuvante. La positividad de HER2 se basó en tejido reciente o de archivo que se analizó en un laboratorio central con una prueba aprobada por la FDA antes de la inscripción. La positividad de HER2 se definió como HER2 IHC 3+ o ISH positivo.

Los pacientes con metástasis cerebrales, incluidos aquellos que presentaban lesiones no tratadas o en progreso, cumplían los requisitos siempre que estuvieran neurológicamente estables y no requirieran cirugía ni radioterapia inmediata. El ensayo clínico excluyó a los pacientes que tenían enfermedad leptomeníngea. La aleatorización se estratificó en función de la presencia o antecedentes de metástasis cerebrales (sí frente a no), estado funcional según el Grupo Oncológico Cooperativo del Este (Eastern Cooperative Oncology Group, ECOG) (0 frente a 1), y la región (EE. UU., Canadá o el resto del mundo).

Los pacientes recibieron 300 mg de TUKYSA o placebo por vía oral dos veces al día con una dosis de carga de 8 mg/kg de trastuzumab el día 1 del primer ciclo si fuera necesario y luego, una dosis de mantenimiento de 6 mg/kg el día 1 de cada ciclo de 21 días y 1000 mg/m<sup>2</sup> de capecitabina por vía oral dos veces todos los días los días 1 a 14 de cada ciclo de 21 días. Una pauta posológica alternativa de trastuzumab fue 600 mg administrados por vía subcutánea el día 1 de cada ciclo de 21 días. Los pacientes recibieron tratamiento hasta progresión de la enfermedad o toxicidad inaceptable. Se realizaron evaluaciones tumorales, incluidas RM del cerebro, en pacientes con metástasis cerebrales al inicio o antecedentes de metástasis cerebrales al inicio, cada 6 semanas durante las primeras 24 semanas y posteriormente, cada 9 semanas.

La medida principal del resultado de la eficacia fue la supervivencia libre de progresión (SLP) en los primeros 480 pacientes aleatorizados evaluados por una revisión central independiente enmascarada (RCIE) mediante los Criterios de Evaluación de la Respuesta en Tumores Sólidos (Response Evaluation Criteria in Solid Tumors, RECIST), versión 1.1. Se evaluaron medidas adicionales del resultado de la eficacia en todos los pacientes aleatorizados e incluyeron la supervivencia global (SG), la SLP entre pacientes con antecedentes o presencia de metástasis cerebrales (SLP<sub>MetáCereb</sub>) y tasa de respuesta objetiva (TRO) confirmada.

La mediana de edad fue de 54 años (intervalo: 22 - 82); 116 (19%) pacientes tenían 65 años de edad o más. La mayoría eran caucásicos (73%) y mujeres (99%) y el 51% tenían un estado funcional de 1 según ECOG. El sesenta por ciento presentaba enfermedad positiva para el receptor de progesterona y/o estrógenos. El cuarenta y ocho por ciento tenía metástasis cerebrales o antecedentes de metástasis cerebrales. De estos pacientes, el 23% presentaba metástasis cerebrales sin tratar, el 40% tenía metástasis cerebrales tratadas y estables, y el 37% tenía metástasis cerebrales tratadas pero que mostraban progresión radiográfica. El setenta y cuatro por ciento de los pacientes tenía metástasis viscerales. Los pacientes habían recibido una mediana de 4 líneas previas de tratamiento sistémico (intervalo de 2 a 17) y una mediana de 3 líneas previas de tratamiento sistémico (intervalo de 1 a 14) para las metástasis. Todos los pacientes recibieron previamente trastuzumab y T-DM1 y todos, excepto 2 pacientes, habían recibido previamente pertuzumab.

Los resultados de la eficacia se resumen en la Tabla 9 y las Figuras 1 y 2. Los resultados de la eficacia fueron coherentes en los subgrupos de pacientes definidos por factores de estratificación (presencia o antecedentes de metástasis cerebrales, estado según ECOG, región del mundo) y estado de receptor hormonal.

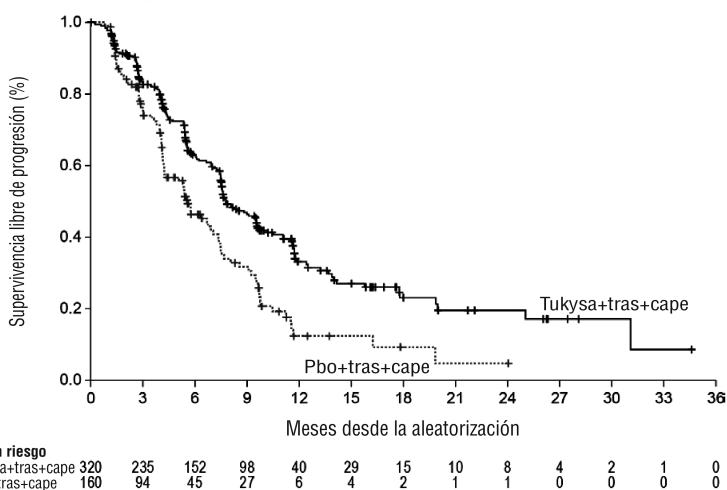
**Tabla 9: Resultados de eficacia en el estudio HER2CLIMB**

	TUKYSA + trastuzumab + capecitabina	Placebo + trastuzumab + capecitabina
<b>SSP<sup>1</sup></b>	<b>N = 320</b>	<b>N = 160</b>
Número de acontecimientos (%)	178 (56)	97 (61)
Mediana, en meses (IC del 95%)	7.8 (7.5, 9.6)	5.6 (4.2, 7.1)
Proporción de riesgos (IC del 95%) <sup>2</sup>	0.54 (0.42, 0.71)	
Valor de p <sup>3</sup>	<0.00001	
<b>SG</b>	<b>N = 410</b>	<b>N = 202</b>
Número de fallecimientos (%)	130 (32)	85 (42)
Mediana, en meses (IC del 95%)	21.9 (18.3, 31.0)	17.4 (13.6, 19.9)
Proporción de riesgos (IC del 95%) <sup>2</sup>	0.66 (0.50, 0.87)	
Valor de p <sup>4</sup>	0.00480	
<b>SLP<sup>MetáCereb<sup>5</sup></sup></b>	<b>N = 198</b>	<b>N = 93</b>
Número de acontecimientos (%)	106 (53.5)	51 (54.8)
Mediana, en meses (IC del 95%)	7.6 (6.2, 9.5)	5.4 (4.1, 5.7)
Proporción de riesgos (IC del 95%) <sup>2</sup>	0.48 (0.34, 0.69)	
Valor de p <sup>6</sup>	<0.00001	
<b>TRO confirmada en pacientes con enfermedad cuantificable</b>	<b>N = 340</b>	<b>N = 171</b>
TRO (IC del 95%) <sup>7</sup>	40.6 (35.3, 46.0)	22.8 (16.7, 29.8)
RC (%)	3 (0.9)	2 (1.2)
RP (%)	135 (39.7)	37 (21.6)
Valor de p <sup>3</sup>	0.00008	
<b>DR</b>		
Mediana, en meses (IC del 95%) <sup>8</sup>	8.3 (6.2, 9.7)	6.3 (5.8, 8.9)

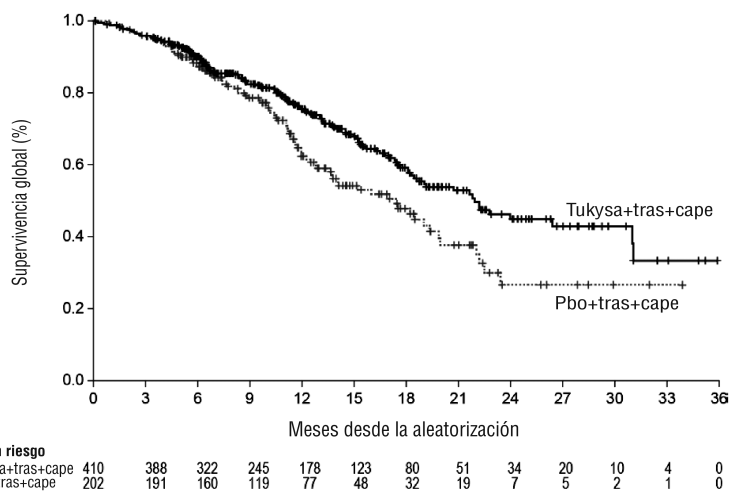
RCIE = revisión central independiente enmascarada; IC = intervalo de confianza; SLP = supervivencia libre de progresión; SG = supervivencia global; TRO = tasa de respuesta objetiva; RC = respuesta completa; RP = respuesta parcial; DR = duración de la respuesta.

- Análisis principal de la SLP realizado en los primeros 480 pacientes aleatorizados.
- La proporción de riesgos y los intervalos de confianza del 95% se basan en el modelo de regresión proporcional de riesgos estratificados de Cox que controla los factores de estratificación (presencia o antecedentes de metástasis cerebrales, estado funcional según ECOG y región del mundo).
- El valor de p bilateral se basa en el procedimiento de realeatorización (Rosenberger y Lachin 2002) que controla los factores de estratificación, en comparación con el valor alfa asignado de 0.05.
- El valor de p bilateral se basa en el procedimiento de realeatorización (Rosenberger y Lachin 2002) que controla los factores de estratificación, en comparación con el valor alfa asignado de 0.0074 para este análisis provisional (el 60% del número planificado de acontecimientos para el análisis final).
- El análisis incluye los pacientes con antecedentes o presencia de metástasis cerebrales parenquimales al inicio, incluidas las lesiones diana y no diana. No incluye a pacientes con lesiones durales solamente.
- El valor de p bilateral se basa en el procedimiento de realeatorización (Rosenberger y Lachin 2002) que controla los factores de estratificación, en comparación con el valor alfa asignado de 0.0080 para este análisis provisional (el 71% del número planificado de acontecimientos para el análisis final).
- El intervalo de confianza exacto bilateral del 95%, computado mediante el método de Clopper-Pearson (1934).
- Calculado mediante el método de transformación log-log complementario (Collett, 1994).

**Figura 1: Curva de Kaplan-Meier de la SLP según RCIE en el estudio HER2CLIMB**



**Figura 2: Curva de Kaplan-Meier de la supervivencia global en el estudio HER2CLIMB**



## 16 PRESENTACIÓN/ALMACENAMIENTO Y MANIPULACIÓN

### 16.1 Presentación

Los comprimidos de 50 mg de TUKYSA se suministran como comprimidos redondos, con revestimiento pelicular, amarillos y contienen 50 mg de tucatinib. Cada comprimido tiene grabado "TUC" en un lado y "50" en el otro lado, y se envase como se indica:

Comprimidos de 50 mg: 60 comprimidos en frasco de 75 cc: NDC 51144-001-60

Los comprimidos de 150 mg de TUKYSA se suministran como comprimidos ovalados, con revestimiento pelicular, amarillos y contienen 150 mg de tucatinib. Cada comprimido tiene grabado "TUC" en un lado y "150" en el otro lado, y se envase como se indica:

Comprimidos de 150 mg: 60 comprimidos en frasco de 75 cc: NDC 51144-002-60

Comprimidos de 150 mg: 120 comprimidos en frasco de 150 cc: NDC 51144-002-12

Conserve a temperatura controlada, de 68 °F a 77 °F (de 0 °C a 25 °C); se permiten variaciones de 59 °F a 86 °F (de 15 °C a 30 °C) [vea Temperatura ambiente controlada según la USP].

Entregue al paciente solo en el frasco original. Conserve en el frasco original para protegerlo de la humedad. Vuelva a tapar de forma segura cada vez después de abrirlo. No deseche el desecante.

Una vez abierto, úselo en un plazo de 3 meses. Deseche los comprimidos que no haya usado 3 meses después de abrir el frasco.

### 17 INFORMACIÓN SOBRE ASESORAMIENTO DEL PACIENTE

Indique al paciente que lea la etiqueta para pacientes aprobada por la FDA (Información para pacientes).

#### Diarrea

- Informe a los pacientes que TUKYSA se ha asociado con diarrea intensa. Dé instrucciones a los pacientes respecto a cómo tratar la diarrea e indíqueles que informen de inmediato a su proveedor de atención médica si presentan algún cambio en los patrones intestinales [vea *Advertencias y precauciones* (5.1)].

#### Hepatotoxicidad

- Informe a los pacientes que TUKYSA se ha asociado con hepatotoxicidad grave y que deben informar de inmediato los signos y síntomas de disfunción hepática a sus proveedores de atención médica [vea *Advertencias y precauciones* (5.2)].

#### Toxicidad embrionaria-fetal

- Informe a las mujeres embarazadas y a las mujeres con capacidad para procrear del riesgo para el feto. Indique a las mujeres que informen a su proveedor de atención médica si tienen la certeza o sospecha de estar embarazadas [vea *Advertencias y precauciones* (5.3) y *Uso en poblaciones específicas* (8.1)].
- Aconseje a las mujeres con capacidad para procrear que usen anticoncepción eficaz durante el tratamiento con TUKYSA y durante al menos 1 semana después de la última dosis [vea *Uso en poblaciones específicas* (8.3)].
- Aconseje a los varones con parejas sexuales femeninas con capacidad para procrear que usen anticoncepción eficaz durante el tratamiento con TUKYSA y durante al menos 1 semana después de la última dosis [vea *Uso en poblaciones específicas* (8.3)].
- Consulte la información sobre embarazo y anticoncepción en la Información de prescripción completa de trastuzumab y capecitabina.

#### Lactancia

- Aconseje a las mujeres que no amamenten durante el tratamiento con TUKYSA ni durante al menos 1 semana después de la última dosis [vea *Uso en poblaciones específicas* (8.2)]. Consulte la información sobre lactancia en la Información de prescripción completa de trastuzumab y capecitabina.



## Infertilidad

- Informe a los hombres y mujeres con capacidad para procrear que TUKYSA puede alterar la fertilidad [vea *Uso en poblaciones específicas (8.3)*]. Consulte la información sobre infertilidad en la Información de prescripción completa de trastuzumab y capecitabina.



Fabricado por:

Seattle Genetics, Inc.  
Bothell, WA 98021  
1-855-4SEAGEN

TUKYSA es una marca comercial, y Seattle Genetics y  son marcas comerciales registradas en los EE.UU. de Seattle Genetics, Inc.

© 2020 Seattle Genetics, Inc., Bothell, WA 98021. Todos los derechos reservados.

### INFORMACIÓN PARA PACIENTES TUKYSA™ (tu-KAI-sa) (tucatinib) en comprimidos

**Información importante:** TUKYSA se utiliza con los medicamentos trastuzumab y capecitabina. Lea también la Guía del medicamento que se incluye con la capecitabina.

#### ¿Qué es TUKYSA?

TUKYSA es un medicamento de venta con receta médica que se utiliza con los medicamentos trastuzumab y capecitabina para tratar adultos con:

- cáncer de mama positivo para el receptor del factor de crecimiento epidérmico 2 humano (HER2) que se ha propagado a otras partes del cuerpo, tal como el cerebro (metastásico) o que no se puede extirpar mediante cirugía, y
- que han recibido uno o más tratamientos para el cáncer de mama HER2.

Se desconoce si TUKYSA es seguro y eficaz en niños.

#### Antes de tomar TUKYSA, informe a su proveedor de atención médica sobre todas sus afecciones médicas, incluido si usted:

- Tiene problemas hepáticos.
- Está embarazada o planea quedar embarazada. TUKYSA puede dañar al feto.

#### Mujeres que pueden quedar embarazadas:

- Su proveedor de atención médica le hará una prueba de embarazo antes de iniciar el tratamiento con TUKYSA.
- Deben usar un método anticonceptivo (anticoncepción) durante el tratamiento con TUKYSA y durante al menos 1 semana después de la última dosis de TUKYSA. Hable con su proveedor de atención médica sobre los métodos anticonceptivos que puede usar durante este período.
- Informe de inmediato a su proveedor de atención médica si queda embarazada o piensa que podría estar embarazada durante el tratamiento con TUKYSA.

Los **hombres** con parejas de sexo femenino que puedan quedar embarazadas deben usar anticoncepción eficaz durante el tratamiento con TUKYSA y durante al menos 1 semana después de la última dosis de TUKYSA.

- Está amamantando o planea amamantar. Se desconoce si TUKYSA pasa a la leche materna. No amamante durante el tratamiento con TUKYSA ni durante al menos 1 semana después de la última dosis de TUKYSA.

**Informe a su proveedor de atención médica sobre todos los medicamentos que usa**, incluidos los medicamentos de venta con receta médica y de venta libre, vitaminas y suplementos a base de hierbas. TUKYSA puede afectar al mecanismo de acción de los otros medicamentos que toma y otros medicamentos podrían afectar al mecanismo de acción de TUKYSA.

Conozca los medicamentos que toma. Mantenga una lista de todos los medicamentos que toma y muéstresela a su proveedor de atención médica y a su farmacéutico cada vez que obtenga un nuevo medicamento.

#### ¿Cómo debo usar TUKYSA?

- Tome TUKYSA exactamente tal como le indique su proveedor de atención médica.
- TUKYSA se utiliza con los medicamentos trastuzumab y capecitabina. Su proveedor de atención médica le indicará las dosis de trastuzumab y capecitabina que tomará, así como la vía de administración.
- Tome TUKYSA 2 veces al día con o sin alimentos.
- Tome TUKYSA con un intervalo aproximado de 12 horas o a la misma hora todos los días.
- Trague los comprimidos de TUKYSA enteros. No mastique, triture ni parta los comprimidos de TUKYSA antes de tragarlos. No tome los comprimidos de TUKYSA si están rotos, agrietados o dañados.
- Si vomita o se salta una dosis de TUKYSA, tome la siguiente dosis a la hora habitual.

#### ¿Cuáles son los posibles efectos secundarios de TUKYSA?

##### TUKYSA puede causar efectos secundarios graves, incluidos:

- Diarrea.** La diarrea es frecuente con TUKYSA y a veces, puede ser intensa. Informe a su proveedor de atención médica si ha presentado un cambio en sus deposiciones o tiene diarrea intensa. La diarrea intensa puede provocar la pérdida excesiva de líquido corporal (deshidratación), presión arterial baja, problemas renales y la muerte. Su proveedor de atención médica puede recetarle medicamentos para tratarle la diarrea durante el tratamiento con TUKYSA.
- Problemas hepáticos.** TUKYSA puede causar problemas hepáticos. Su proveedor de atención médica le hará análisis de sangre para revisar la función hepática antes de iniciar TUKYSA y luego cada 3 semanas durante el tratamiento con TUKYSA, o según sea necesario. Informe de inmediato al proveedor de atención médica si presenta cualquier signo y síntoma de problemas hepáticos, incluyendo:
  - comezón
  - amarilleamiento de la piel o los ojos
  - orina oscura o parda (de color del té)
  - dolor en el lateral superior derecho de la zona del estómago (abdomen)
  - sensación de mucho cansancio
  - disminución del apetito
  - sangrado o formación de moretones con mayor facilidad de lo normal

##### Los efectos secundarios más frecuentes de TUKYSA:

- diarrea
- erupción cutánea, enrojecimiento, dolor, hinchazón o formación de ampollas en las palmas de las manos o en la planta de los pies
- náuseas
- cansancio
- aumento de los valores en las pruebas sanguíneas de la función hepática
- vómitos
- úlceras en la boca (estomatitis)
- disminución del apetito
- dolor en la zona del estómago (abdomen)
- dolor de cabeza
- recuentos bajos de glóbulos rojos (anemia)
- erupción cutánea

##### Su proveedor de atención médica puede cambiarle la dosis de TUKYSA, suspenderla de manera temporal o interrumpir permanentemente el tratamiento con TUKYSA si presenta determinados efectos secundarios.

TUKYSA puede causar problemas de fertilidad en hombres y mujeres, lo que podría afectar a la capacidad de tener hijos. Hable con su proveedor de atención médica si tiene inquietudes sobre la fertilidad.

Estos no son todos los posibles efectos secundarios de TUKYSA. Llame a su médico para recibir asesoramiento médico sobre los efectos secundarios. Puede informar los efectos secundarios a la FDA llamando al 1-800-FDA-1088.

**¿Cómo debo conservar TUKYSA?**

- Conserve TUKYSA a temperatura ambiente de 68 °F a 77 °F (de 20 °C a 25 °C).
- Conserve TUKYSA en su frasco original. El frasco de TUKYSA contiene un paquete desecante para ayudar a mantener secos los comprimidos (protegerlos de la humedad). Mantenga el desecante en el frasco.
- Cierre herméticamente el frasco de TUKYSA después de tomar la dosis.
- TUKYSA se debe usar en un plazo de 3 meses después de abrir el frasco. Deseche (elimine) los comprimidos que no haya usado 3 meses después de abrir el frasco.

**Mantenga TUKYSA y todos los medicamentos fuera del alcance de los niños.**

**Información general sobre el uso seguro y eficaz de TUKYSA.**

A veces se recetan medicamentos para afecciones que no aparecen en la Información para pacientes. No use TUKYSA para una afección para la que no se lo hayan recetado. No administre TUKYSA a otras personas, incluso aunque tengan los mismos síntomas que tiene usted. Podría perjudicarlos. Puede pedir a su farmacéutico o proveedor de atención médica la información sobre TUKYSA que se haya escrito para profesionales de atención médica.

**¿Cuáles son los componentes de TUKYSA?**

**Componente activo:** Tucatinib

**Componentes inactivos:**

Núcleo del comprimido: copovidona, crospovidona, cloruro sódico, cloruro potásico, bicarbonato sódico, dióxido de silicio coloidal, estearato de magnesio y celulosa microcristalina.

Recubrimiento: revestimiento pelicular amarillo: alcohol polivinílico, dióxido de titanio, macrogol/polietilenglicol, talco y óxido de hierro amarillo no irradiado.

Fabricado por 2020 Seattle Genetics, Inc., Bothell, WA 98021

TUKYSA TM es una marca comercial propiedad de Seattle Genetics, Inc.

©2020 Seattle Genetics, Inc.

Para obtener más información, llame al 1-855-473-2436 (1-855-4SEAGEN) o visite [www.TUKYSA.com](http://www.TUKYSA.com)

La Administración de Alimentos y Medicamentos de EE. UU. ha aprobado esta Información para pacientes.

Publicado: 04/2020

REF-3303