

MAMASISTIN

TUCATINIB 50 Y 150 MG

Comprimidos recubiertos

Venta bajo receta archivada

Industria Argentina

COMPOSICIÓN

Cada comprimido recubierto de Mamasistín 50 mg contiene:

Tucatinib.....	50.000 mg
Copovidona.....	10.280 mg
Cloruro de sodio.....	3.810 mg
Cloruro de potasio.....	18.340 mg
Bicarbonato de sodio.....	18.150 mg
Celulosa microcristalina.....	76.060 mg
Crospovidona.....	10.280 mg
Dióxido de silicio coloidal.....	1.030 mg
Estearato de Magnesio.....	2.050 mg
Alcohol polivinílico.....	2.280 mg
Dióxido de titanio.....	1.285 mg
Poliétilenglicol 3350.....	1.151 mg
Talco.....	0.844 mg
Amarillo de quinolina laca aluminica 18-24%.....	0.120 mg
Azul brillante FCF laca aluminica 11-13%, FD&C #1.....	0.020 mg

* Componente del Opadry II 85F610066 verde.

Cada comprimido recubierto de Mamasistín 150 mg contiene:

Tucatinib.....	150.000 mg
Copovidona.....	30.840 mg
Cloruro de sodio.....	11.430 mg
Cloruro de potasio.....	55.020 mg
Bicarbonato de sodio.....	54.450 mg
Celulosa microcristalina.....	228.180 mg
Crospovidona.....	30.840 mg
Dióxido de silicio coloidal.....	3.090 mg
Estearato de Magnesio.....	6.150 mg
Alcohol polivinílico.....	6.840 mg
Dióxido de titanio.....	4.148 mg
Poliétilenglicol 3350.....	3.454 mg
Talco.....	2.531 mg
Camín de Cochinitilla, Laca Aluminica (CI 754707).....	0.127 mg

** Componente del Opadry II 85F94544 rosa

FORMA FARMACÉUTICA

• Comprimido recubierto de 50 y 150 mg

ACCION TERAPÉUTICA

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

INDICACIONES

Los comprimidos recubiertos de Mamasistín están indicados 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. En combinación con trastuzumab para el tratamiento de pacientes adultos con RAS de tipo salvaje HER2-positivo no reseccable o cáncer colorrectal metastásico que ha progresado después del tratamiento con quimioterapia basada en fluoropirimidina, oxaliplatino e irinotecán.

PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

Propiedades farmacodinámicas

Mecanismo de acción

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

Población pediátrica

La Agencia Europea de Medicamentos ha eximido al titular de la obligación de presentar los resultados de los ensayos realizados con Mamasistín en todos los grupos de la población pediátrica en neoplasias malignas de mama.

Propiedades farmacocinéticas

La exposición a tucatinib en el plasma (AUC₀₋₂₄ y C_{max}) mostró aumentos proporcionales a la dosis con unas dosis orales de 50 a 300 mg (de 0,17 a 1,7 y 1,7 veces la dosis recomendada). Tucatinib mostró una acumulación de 1,7 veces para el AUC y de 1,5 veces para la C_{max} 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 AUC₀₋₂₄ medio aumentó 1,5 veces, el T_{max} pasó de 1,5 horas a 4,0 horas, y la C_{max} 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, 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-ki 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 (≥3,0 a ≤2,0 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 AUC₀₋₂₄ 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.

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 AUC₀₋₂₄, 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 AUC₀₋₂₄. 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 de la exposición 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.

POSOLÓGIA Y MODO DE ADMINISTRACIÓN

El tratamiento con Mamasistín debe ser iniciado y supervisado por un médico con experiencia en la administración de medicamentos antineoplásicos.

Posología

En pacientes con cáncer colorrectal no reseccable o metastásico, confirme la presencia de sobreexpresión de la proteína HER2 y tipo salvaje de RAS en

muestras tumorales antes del inicio de Mamasistín.

La dosis recomendada de Mamasistín 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 2.

Tabla 2: Pauta posológica recomendada

Tratamiento	Dosis	Días de tratamiento	Momento según la ingesta de alimento
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		No procede
Dosis inicial	8 mg/kg vía intravenosa	Día 1	
Dosis posteriores	6 mg/kg vía intravenosa	Cada 21 días	
O bien	Dosificación subcutánea	Cada 21 días	

El tratamiento con Mamasistín 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 figuran en las Tablas 3 y 4. Ante la sospecha de efectos adversos causados por trastuzumab o capecitabina, consulte la ficha técnica de los mismos para modificaciones de dosis.

Tabla 3: 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	200 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

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

Tabla 4: 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 a 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 a 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 tota ²	Grado 1 bilirrubina > LSN a 1,5 x LSN	No es necesario modificar la dosis.
	Grado 2 bilirrubina (>1,5 a 3 x LSN)	Interrumpir tucatinib hasta la recuperación a a Grado 1, después reanudar tucatinib al mismo nivel de dosis
	Grado 3 ALT o AST (> 5 a 20 x LSN)	Interrumpir tucatinib hasta la recuperación a a Grado 1, después reanudar tucatinib con el siguiente nivel de dosis más bajo.
	Grado 3 bilirrubina (> 3 a 10 x LSN)	Suspender tucatinib de forma permanente.
	Grado 4 ALT o AST (> 20 x LSN)	Suspender tucatinib de forma permanente.
	O bien	
	Grado 4 bilirrubina (> 10 x LSN)	Suspender tucatinib de forma permanente.
	ALT o AST > 3 x LSN	Suspender tucatinib de forma permanente.
	Y	
Bilirrubina > 2 x LSN		
Otras reacciones adversas	Grados 1 y 2	No es necesario modificar la dosis.
	Grado 3	Interrumpir tucatinib hasta la recuperación a a Grado 1, después reanudar tucatinib con el siguiente nivel de dosis más bajo.

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 gp2

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 exposición 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.

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).

INTERACCIÓN CON OTROS MEDICAMENTOS Y OTRAS FORMAS DE INTERACCIÓN

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_{max} (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.

Inhibidores del CYP2C8

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

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_{max} (IC 90%: 1,2; 1,4) y 1,3 veces el AUC (IC 90%: 1,3; 4,1)). 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 CYP2A

Tucatinib es un inhibidor potente del CYP3A. 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_{max} (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.

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_{max} (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 MATE1/2K) conducía a un aumento de las concentraciones de metformina (1,1 veces la C_{max} (IC 90%: 1,0; 1,2) y 1,4 veces el AUC (IC 90%: 1,2; 1,5)). Tucatinib redujo el aclaramiento renal de la metformina sin ningún efecto sobre la tasa de filtración glomerular (TFG), medida por el aclaramiento de iohexol y cistatina C sérica. No se requiere un ajuste de la dosis.

Sustratos del CYP2C9

En los estudios clínicos de interacciones farmacológicas realizados con tucatinib, no se observaron interacciones farmacológicas cuando tucatinib se combinaba con tolbutamida (un sustrato sensible del CYP2C9). No se requiere un ajuste de la dosis.

FERTILIDAD, EMBARAZO Y LACTANCIA

Mujeres en edad fértil, mujeres embarazadas, 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 quedar embarazadas y que utilicen métodos anticonceptivos eficaces durante el tratamiento y hasta por lo menos 1 semana después del mismo.

También se debe aconsejar a los pacientes varones con parejas femeninas en edad fértil que utilicen métodos anticonceptivos eficaces durante el tratamiento y hasta por lo menos 1 semana después del mismo.

Embarazo

No se dispone de datos sobre el uso de tucatinib en mujeres embarazadas. Los estudios en animales han demostrado toxicidad para la reproducción. Mamasistín 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 Mamasistín. 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.

EFFECTOS SOBRE LA CAPACIDAD PARA CONDUCIR Y UTILIZAR MÁQUINAS

La influencia de Mamasistín sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas es nula o insignificante. El estado clínico del paciente debe ser considerado a la hora de evaluar la capacidad del paciente para realizar tareas que requieren habilidades de juicio, motoras o cognitivas.

REACCIONES ADVERSAS

Resumen del perfil de seguridad

Las reacciones adversas notificadas más frecuentes durante el tratamiento de grados 4 y 5 (≥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 Mamasistín; 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 Mamasistín; 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

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 (≥ 1/10); frecuentes (≥ 1/100 a < 1/10); poco frecuentes (≥ 1/1.000 a < 1/100); raras (≥ 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 5. 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
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Muy frecuentes	Exantema ³
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo	Muy frecuentes	Artralgia
Exploraciones	Muy frecuentes	Aumento de AST ⁴

	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. Se debe aumentar la monitorización de la toxicidad de Mamasistín 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. 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.

Insuficiencia hepática

No se requiere un ajuste de la dosis en los pacientes con insuficiencia hepática leve o moderada. Para los pacientes con insuficiencia hepática grave (Child-Pugh C), se recomienda una dosis inicial reducida de 200 mg por vía oral dos veces al día.

Población pediátrica

No se ha establecido la seguridad y eficacia de Mamasistín en pacientes pediátricos. No se dispone de datos

Forma de administración

Mamasistín se administra por vía oral. Los comprimidos deben