

”Protocol terapeutic corespunzător poziției nr. 368 cod (L01EH03): DCI TUCATINIBUM

I. Indicația terapeutică

Cancer mamar HER2 pozitiv

Tucatinibum în asociere cu Trastuzumabum și Capecitabină pentru tratamentul pacienților adulți cu cancer mamar HER2 pozitiv, în stadiu local avansat nerezecabil sau metastatic, cărora li s-au administrat cel puțin 2 scheme anterioare de tratament anti-HER2.

Această indicație se codifică la prescriere prin codul 124 (conform clasificării internaționale a maladiilor revizia a 10-a, varianta 999 coduri de boală).

II. Criterii pentru includerea unui pacient în tratament

1. Criterii de includere:

- vârstă peste 18 ani;
- status de performanță ECOG 0-2;
- probe biologice care să permită administrarea în condiții de siguranță;
- cancer mamar HER2 pozitiv [scor 3+ la IHC pentru HER2 sau rezultat pozitiv la testarea de tip hibridizare in situ (ISH)], în stadiu local avansat nerezecabil sau metastatic, cărora li s-au administrat cel puțin 2 scheme anterioare de tratament anti-HER2.

2. Criterii de excludere/întrerupere definitivă/temporară (la latitudinea medicului curant):

- Sarcină/alăptare;
- Hipersensibilitate cunoscută la substanța activă sau la oricare dintre excipienți;
- Metastaze cerebrale netratate anterior sau simptomatice (instabile din punct de vedere clinic - *la aprecierea medicului curant*).

III. Tratament

Durata tratamentului: până la progresia bolii sau la apariția toxicității inacceptabile.

Atenționări și precauții speciale pentru utilizare

Tucatinibul este metabolizat în principal prin intermediul CYP2C8. Tucatinibul este un inactivator pe bază de metabolizare al CYP3A și inhibă transportorii renali ai metforminei și creatininei. Tucatinibul este un substrat al gp-P.

Inductori ai CYP3A/CYP2C8 – administrarea de tucatinib concomitent cu rifampicină (un inductor puternic al CYP3A și moderat al CYP2C8) a determinat o scădere a concentrațiilor plasmatice de tucatinib. Administrarea tucatinibului concomitent cu inductori puternici ai CYP3A sau moderați ai CYP2C8, cum sunt rifampicina, fenitoina, sunătoarea sau carbamazepina, trebuie evitată, întrucât poate duce la diminuarea activității tucatinibului.

Inhibitori ai CYP2C8 – administrarea de tucatinib concomitent cu gemfibrozil (un inhibitor puternic al CYP2C8) a determinat o creștere a concentrațiilor plasmatice de tucatinib. Administrarea tucatinibului concomitent cu inhibitori puternici ai CYP2C8, cum este

gemfibrozilul, trebuie evitată, întrucât poate duce la creșterea riscului de toxicitate a tucatinibului. Dacă administrarea concomitentă a unui inhibitor puternic al CYP2C8 nu poate fi evitată, doza inițială de tucatinib trebuie redusă la 100 mg, administrată oral de două ori pe zi. După 3 timpuri de înjumătățire plasmatică prin eliminare de la oprirea administrării inhibitorului puternic al CYP2C8, trebuie reluată administrarea dozei de tucatinib utilizate anterior inițierii inhibitorului. Monitorizarea pentru toxicitate cauzată de Tucatinib trebuie intensificată în cazul administrării concomitente cu inhibitori moderați ai CYP2C8.

Inhibitori ai CYP3A – administrarea tucatinib concomitent cu itraconazol (un inhibitor puternic al CYP3A) a determinat o creștere a concentrațiilor plasmatice de tucatinib

Grupe speciale de pacienți

Vârstnici – nu este necesară ajustarea dozei la pacienții cu vârsta ≥ 65 ani. Utilizarea tucatinibului nu a fost investigată la pacienți cu vârsta peste 80 ani.

Insuficiență renală – nu este necesară ajustarea dozei la pacienții cu insuficiență renală ușoară, moderată. Nu este recomandată administrarea la pacienți cu clearance al creatininei < 30 ml/min.

Insuficiență hepatică – nu este necesară ajustarea dozei la pacienții cu insuficiență hepatică ușoară sau moderată. La pacienții cu insuficiență hepatică severă (clasa C Child-Pugh) se recomandă o doză inițială redusă de 200 mg administrată oral de două ori pe zi.

Existența sarcinii la femeile aflate la vârsta fertilă trebuie verificată înainte de începerea administrării Tucatinib. Femeilor aflate la vârsta fertilă trebuie să li se recomande să evite să rămână gravide și să utilizeze o metodă contraceptivă eficientă în timpul tratamentului și până la cel puțin o săptămână după tratament. De asemenea, pacienților de sex masculin cu parteneri aflate la vârsta fertilă trebuie să li se recomande să utilizeze o metodă contraceptivă eficientă în timpul tratamentului și până la cel puțin o săptămână după tratament.

Tucatinib nu are nicio influență sau are influență neglijabilă asupra capacității de a conduce vehicule sau de a folosi utilaje. Trebuie să se țină cont de starea clinică a pacientului atunci când se evaluează capacitatea acestuia de a îndeplini sarcini care impun judecată, abilități motorii sau cognitive.

Schema terapeutică:

Doza recomandată este de 300 mg tucatinib (două comprimate de 150 mg) administrate de două ori pe zi continuu, în asociere cu trastuzumab și capecitabină. Pentru informații suplimentare, consultați Rezumatul caracteristicilor produsului (RCP) aferent medicamentelor administrate concomitent, trastuzumab și capecitabină. Componentele tratamentului pot fi administrate în orice ordine.

Doză omisă

În cazul omiterii unei doze, pacientul trebuie să ia doza următoare la momentul programat în mod obișnuit.

Modificarea dozei

Modificările recomandate ale dozelor de tucatinib la pacienții cu reacții adverse sunt prezentate în Tabelul 1. Consultați RCP aferente medicamentelor administrate concomitent, trastuzumab și capecitabină, pentru modificările dozelor pentru toxicitățile care se suspectează a fi cauzate de aceste tratamente.

Tabelul 1: Recomandări de reducere a dozelor de tucatinib pentru reacții adverse

Nivelul dozei	Doza de Tucatinib
Doza inițială recomandată	300 mg de două ori pe zi
Prima reducere a dozei	250 mg de două ori pe zi
A doua reducere a dozei	200 mg de două ori pe zi
A treia reducere a dozei	150 mg de două ori pe zi ¹

¹Administrarea Tucatinib trebuie oprită definitiv la pacienții care nu pot tolera doza de 150 mg administrată oral de două ori pe zi.

Pentru recomandări de modificare a dozelor de tucatinib pentru reacții adverse consultați RCP-ul produsului.

IV. Monitorizare:

- Funcția cardiacă trebuie evaluată la inițierea tratamentului și monitorizată pe parcursul acestuia, ori de câte ori este nevoie, inclusiv după încheierea tratamentului;
- Pacienții cu deficiență completă sau parțială de dihidro-pirimidin-dehidrogenază (DPD) au risc crescut de toxicități severe și fatale în cursul tratamentului cu Capecitabină – toți pacienții trebuie să aibă testare DPD;
- Evaluare imagistică periodică conform cu practica curentă.

V. Întreruperea tratamentului

- la progresia bolii, răspunsul terapeutic se va evalua conform practicii curente;
- sarcina/alăptare;
- reacții adverse severe;
- decizia medicului oncolog curant;
- decizia/decesul pacientului.

VI. Prescriptori: medicii din specialitatea oncologie medicală. Se recomandă ca Tucatinib să fie prescris pentru o perioadă de 21 de zile sau multiplu acesteia (x2 sau x3), având în vedere condiționarea ambalajului care, atât pentru concentrația de 150 mg cât și pentru concentrația de 50 mg asigură tratamentul pentru 21 de zile.”