

BILAG I
PRODUKTRESUMÉ

▼ Dette lægemiddel er underlagt supplerende overvågning. Dermed kan nye sikkerhedsoplysninger hurtigt tilvejebringes. Sundhedspersoner anmodes om at indberette alle formodede bivirkninger. Se i pkt. 4.8, hvordan bivirkninger indberettes.

1. LÆGEMIDLETS NAVN

TUKYSA 50 mg filmoverttrukne tabletter
TUKYSA 150 mg filmoverttrukne tabletter

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSÆTNING

TUKYSA 50 mg filmoverttrukne tabletter
Hver filmoverttrukket tablet indeholder 50 mg tucatinib.

TUKYSA 150 mg filmoverttrukne tabletter
Hver filmoverttrukket tablet indeholder 150 mg tucatinib.

Hjælpestof(fer), som behandleren skal være opmærksom på
Hver 150 mg filmoverttrukket tablet indeholder 27,64 mg natrium og 30,29 mg kalium.
En 300 mg dosis af TUKYSA indeholder 55,3 mg natrium og 60,6 mg kalium.

Alle hjælpestoffer er anført under pkt. 6.1.

3. LÆGEMIDDELFORM

Filmoverttrukket tablet (tablet).

TUKYSA 50 mg filmoverttrukne tabletter

Rund, gul filmoverttrukket tablet med "TUC" præget på den ene side og "50" på den anden side.
Tabletten på 50 mg har en diameter på ca. 8 mm.

TUKYSA 150 mg filmoverttrukne tabletter

Oval, gul filmoverttrukket tablet med "TUC" præget på den ene side og "150" på den anden side.
Tabletten på 150 mg er ca. 17 mm lang og 7 mm bred.

4. KLINISKE OPLYSNINGER

4.1 Terapeutiske indikationer

TUKYSA er indiceret i kombination med trastuzumab og capecitabin til behandling af voksne patienter med HER2-positiv lokalt fremskreden eller metastatisk brystkræft, der har fået mindst 2 tidligere anti-HER2 behandlingsregimer.

4.2 Dosering og administration

Behandling med TUKYSA bør initieres og overvåges af en læge med erfaring i administration af lægemidler mod kræft.

Dosering

Den anbefalede dosis er 300 mg tucatinib (to 150 mg tabletter) to gange dagligt kontinuerligt i kombination med trastuzumab og capecitabin ved doser beskrevet i tabel 1. Se produktresuméet for trastuzumab og capecitabin, der administreres samtidigt, for at få yderligere oplysninger. Behandlingskomponenterne kan administreres i en hvilken som helst rækkefølge.

Tabel 1: Anbefalet dosis

Behandling	Dosis	Behandlingsdage	Timing i forbindelse med indtagelse af mad
Tucatinib	300 mg oralt to gange dagligt	Kontinuerligt	Med eller uden et måltid
Capecitabin	1000 mg/m ² oralt to gange dagligt	Dag 1 til 14 hver 21. dag	Inden for 30 minutter efter et måltid
Trastuzumab Intravenøs dosering Startdosis Efterfølgende doser ELLER Subkutan dosering	8 mg/kg intravenøst 6 mg/kg intravenøst 600 mg subkutan	Dag 1 Hver 21. dag Hver 21. dag	Ikke relevant

Behandling med TUKYSA skal fortsættes indtil sygdomsprogression eller uacceptabel toksicitet.

Glemt dosis

Hvis en dosis glemmes, skal patienten tage sin næste dosis på det næste planlagte tidspunkt.

Dosisjustering

De anbefalede dosisjusteringer af tucatinib for patienter med bivirkninger (se pkt. 4.8) er angivet i tabel 2 og 3. Se produktresuméet for samtidigt administreret trastuzumab og capecitabin for dosisjusteringer af hensyn til toksiciteter, der formodes at være forårsaget af disse behandlinger.

Tabel 2: Anbefalede dosisreduktioner af tucatinib ved bivirkninger

Dosisniveau	Tucatinibdosis
Anbefalet startdosis	300 mg to gange dagligt
Første dosisreduktion	250 mg to gange dagligt
Anden dosisreduktion	200 mg to gange dagligt
Tredje dosisreduktion	150 mg to gange dagligt ¹

¹ TUKYSA skal seponeres permanent hos patienter, der ikke tåler 150 mg oralt to gange dagligt.

Tabel 3: Anbefalede dosisjusteringer af tucatinib ved bivirkninger

Bivirkning	Sværhedsgrad ¹	Dosisjustering af tucatinib
Diarré	Grad 1 og 2	Dosisjustering er ikke nødvendig.
	Grad 3 uden behandling mod diarré	Påbegynd eller intensivér relevant, medicinsk behandling. Afbryd tucatinib indtil restitution til $\leq$ Grad 1, og genoptag så tucatinib ved samme dosisniveau.
	Grad 3 med behandling mod diarré	Påbegynd eller intensivér relevant, medicinsk behandling. Afbryd tucatinib indtil restitution til $\leq$ Grad 1, og genoptag så tucatinib ved næste, lavere dosisniveau.
	Grad 4	Seponér tucatinib permanent.
Forhøjet ALAT, ASAT eller total bilirubin ²	Grad 1 bilirubin ($> \text{ULN}$ til $1,5 \times \text{ULN}$)	Dosisjustering er ikke nødvendig.
	Grad 2 bilirubin ($> 1,5$ til $3 \times \text{ULN}$)	Afbryd tucatinib indtil restitution til $\leq$ Grad 1, og genoptag så tucatinib ved samme dosisniveau.
	Grad 3 ALAT eller ASAT (> 5 til $20 \times \text{ULN}$) ELLER Grad 3 bilirubin (> 3 til $10 \times \text{ULN}$)	Afbryd tucatinib indtil restitution til $\leq$ Grad 1, og genoptag så tucatinib ved næste, lavere dosisniveau.
	Grad 4 ALAT eller ASAT ($> 20 \times \text{ULN}$) ELLER Grad 4 bilirubin ($> 10 \times \text{ULN}$)	Seponér tucatinib permanent.
	ALAT eller ASAT $> 3 \times \text{ULN}$ OG Bilirubin $> 2 \times \text{ULN}$	Seponér tucatinib permanent.
Andre bivirkninger	Grad 1 og 2	Dosisjustering er ikke nødvendig.
	Grad 3	Afbryd tucatinib indtil restitution til $\leq$ Grad 1, og genoptag så tucatinib ved næste, lavere dosisniveau.
	Grad 4	Seponér tucatinib permanent.

1. Grader baseret på *National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events*, version 4.03

2. Forkortelser: ULN = øvre grænse for normal; ALAT = alaninaminotransferase; ASAT = aspartataminotransferase

Samtidig administration med CYP2C8-hæmmere

Samtidig anvendelse med stærke CYP2C8-hæmmere skal undgås. Hvis samtidig administration med en stærk CYP2C8-hæmmer ikke kan undgås, skal startdosis af tucatinib reduceres til 100 mg oralt to gange dagligt. Efter seponering af den stærke CYP2C8-hæmmer i 3 eliminationshalveringstider, skal den dosis tucatinib, der blev taget før påbegyndelsen af hæmmeren, genoptages (se pkt. 4.4 og pkt. 4.5). Overvågningen for TUKYSA-toksicitet skal øges ved administration sammen med moderate CYP2C8-hæmmere.

Særlige populationer

Ældre

Der kræves ingen dosisjustering hos ældre ≥ 65 år (se pkt. 5.2). Tucatinib er ikke blevet undersøgt hos patienter over 80 år.

Nedsat nyrefunktion

Der kræves ingen dosisjustering hos patienter med let, moderat eller svært nedsat nyrefunktion (se pkt. 5.2).

Nedsat leverfunktion

Der kræves ingen dosisjustering hos patienter med let eller moderat nedsat leverfunktion (se pkt. 5.2). For patienter med svært nedsat leverfunktion (Child-Pugh C), anbefales en reduceret startdosis på 200 mg oralt to gange dagligt.

Pædiatrisk population

TUKYSA's sikkerhed og virkning hos pædiatriske patienter er ikke klarlagt. Der foreligger ingen data.

Administration

TUKYSA er til oral anvendelse. Tabletterne skal synkes hele og må ikke tygges, knuses eller deles inden synkning (se pkt. 5.2).

TUKYSA skal tages med omtrent 12 timers mellemrum, på samme tidspunkt hver dag med eller uden et måltid. TUKYSA kan tages på samme tidspunkt som capecitabin.

4.3 Kontraindikationer

Overfølsomhed over for det aktive stof eller over for et eller flere af hjælpestofferne anført i pkt. 6.1.

4.4 Særlige advarsler og forsigtighedsregler vedrørende brugen

Laboratorieprøver

Forhøjet ALAT, ASAT og bilirubin

Der er blevet indberettet om forhøjelse af ALAT, ASAT og bilirubin under behandling med tucatinib (se pkt. 4.8). ALAT, ASAT og total bilirubin skal overvåges hver tredje uge eller som klinisk indiceret. Baseret på bivirkningens sværhedsgrad, skal behandling med tucatinib afbrydes, dernæst skal dosis reduceres eller seponeres permanent (se pkt. 4.2).

Forhøjet kreatinin uden nedsat nyrefunktion

Der er blevet observeret en forhøjelse af serumkreatinin (30 % gennemsnitlig forhøjelse) grundet hæmmet renal tubulær transport af kreatinin uden indvirkning på den glomerulære funktion (se pkt. 4.8). Alternative markører som BUN, cystatin C eller beregnet GFR, som ikke er baseret på kreatinin, kan overvejes ved bestemmelsen af, hvorvidt nyrefunktionen er nedsat.

Diarré

Der er blevet indberettet diarré, herunder svære hændelser såsom dehydrering, hypotension, akut nyreskade og død, under behandling med tucatinib (se pkt. 4.8). Hvis der forekommer diarré, skal der administreres midler mod diarré, som klinisk indiceret. For Grad ≥ 3 diarré skal behandling med tucatinib afbrydes, dernæst skal dosis reduceres eller seponeres permanent (se pkt. 4.2). Øjeblikkelig medicinsk behandling skal også initieres i tilfælde af persisterende samtidig Grad 2 diarré med samtidig Grad ≥ 2 kvalme og/eller opkastning. Diagnostiske tests skal udføres som klinisk indiceret for at udelukke infektiøse årsager til grad 3 eller 4 diarré, eller diarré af enhver grad med komplikationer (dehydrering, feber, neutropeni).

Embryo-føtal toksicitet

Baseret på fund fra dyreforsøg og tucatinibs virkningsmekanisme, kan det medføre skadelige virkninger på fostret, når det administreres til gravide kvinder. I reproduktionsstudier hos dyr medførte administration af tucatinib, til drægtige kaniner under organogenese, føtale misdannelser hos kaniner ved maternelle eksponeringer, der svarer til de kliniske eksponeringer ved den anbefalede dosis. Gravide kvinder skal informeres om den mulige risiko for fostret. Kvinder i den fertile alder skal rådes til at anvende sikker kontraception under og op til mindst 1 uge efter den sidste dosis af behandlingen (se pkt. 4.6). Mandlige patienter med kvindelige partnere i den fertile alder skal også rådes til at anvende sikker kontraception under og op til mindst 1 uge efter den sidste dosis af behandlingen.

Sensitive CYP3A-substrater

Tucatinib er en stærk CYP3A-hæmmer. Derfor har tucatinib potentialet til at interagere med lægemidler, der metaboliseres af CYP3A, hvilket kan føre til forhøjede plasmakoncentrationer af det andet produkt (se pkt. 4.5). Når tucatinib administreres sammen med andre lægemidler, skal produktresuméet for det andet lægemiddel konsulteres for anbefalingerne vedrørende samtidig administration af CYP3A-hæmmere. Når minimale koncentrationsændringer kan føre til alvorlige eller livstruende bivirkninger, skal samtidig behandling med tucatinib og CYP3A-substrater undgås. Hvis samtidig anvendelse ikke kan undgås, skal dosen af CYP3A-substrat reduceres i henhold til det samtidige lægemiddels produktresumé.

P-gp-substrater

Samtidig anvendelse af tucatinib med et P-gp-substrat øgede plasmakoncentrationerne af P-gp-substrat, hvilket kan øge toksiciteten forbundet med et P-gp-substrat. Dosisreduktion af P-gp-substrater (herunder følsomt tarmsubstrat som dabigatran) skal overvejes i overensstemmelse med produktresuméet for det samtidige lægemiddel, og P-gp-substrater skal administreres med forsigtighed, når minimale koncentrationsændringer kan føre til alvorlige eller livstruende bivirkninger.

Stærke CYP3A-/moderate CYP2C8-induktorer

Samtidig anvendelse af tucatinib med en stærk CYP3A- eller moderat CYP2C8-induktor reducerede tucatinibkoncentrationerne, hvilket kan reducere tucatinibs aktivitet. Samtidig anvendelse med en stærk CYP3A-induktor eller en moderat CYP2C8-induktor skal undgås.

Stærke/moderate CYP2C8-hæmmere

Samtidig anvendelse af tucatinib med en stærk CYP2C8-hæmmer øgede tucatinibkoncentrationerne, hvilket kan øge risikoen for tucatinibtoksicitet. Samtidig anvendelse af CYP2C8-hæmmere skal undgås (se pkt. 4.2).

Der foreligger ingen kliniske data for samtidigt anvendte moderate CYP2C8-hæmmers virkning på tucatinibkoncentrationerne. Overvågningen for tucatinibtoksicitet skal øges med moderate CYP2C8-hæmmere.

Information om hjælpestoffer

Dette lægemiddel indeholder 55,3 mg natrium pr. 300 mg dosis. Dette svarer til 2,75 % af den anbefalede maksimale daglige indtagelse af natrium for en voksen.

Dette lægemiddel indeholder 60,6 mg kalium pr. 300 mg dosis. Hvis patienten har nedsat nyrefunktion og/eller får kaliumfattig diæt (kost med et lavt kaliumindhold), skal der tages hensyn hertil.

4.5 Interaktion med andre lægemidler og andre former for interaktion

Tucatinib metaboliseres primært af CYP2C8. Tucatinib er en metabolismebaseret inaktivator af CYP3A og hæmmer renale transportører af metformin og kreatinin. Tucatinib er et substrat for P-gp.

Andre lægemidlers virkning på tucatinib

CYP3A-/CYP2C8-induktorer

Et klinisk lægemiddelinteraktionsstudie påviste, at samtidig administration af en enkelt dosis på 300 mg tucatinib og rifampicin (en stærk CYP3A- og moderat CYP2C8-induktor) medførte en reduktion i tucatinibkoncentrationerne (0,6 gange $C_{\max}$ (90 % CI: 0,5; 0,8) og 0,5 gange AUC (90 % CI: 0,4; 0,6)). Samtidig administration af tucatinib med stærke CYP3A- eller moderate CYP2C8-induktorer som rifampicin, fenytoin, prikbladet perikum eller carbamazepin skal undgås, da dette kan resultere i nedsat tucatinibaktivitet (se pkt. 4.4).

CYP2C8-hæmmere

Et klinisk lægemiddelinteraktionsstudie påviste, at samtidig administration af en enkelt dosis med 300 mg tucatinib og gemfibrozil (en stærk CYP2C8-hæmmer) medførte en øgning af tucatinibkoncentrationerne (1,6 gange $C_{\max}$ (90 % CI: 1,5; 1,8) og 3,0 gange AUC (90 % CI: 2,7; 3,5)). Samtidig administration af tucatinib med stærke CYP2C8-hæmmere som gemfibrozil skal undgås, da dette kan resultere i forøget risiko for tucatinibtoksicitet (se pkt. 4.4).

CYP3A-hæmmere

Et klinisk lægemiddelinteraktionsstudie påviste, at samtidig administration af en enkelt dosis med 300 mg tucatinib og itraconazol (en stærk CYP3A-hæmmer) medførte en øgning af tucatinibkoncentrationerne (1,3 gange $C_{\max}$ (90 % CI: 1,2; 1,4) og 1,3 gange AUC (90 % CI: 1,3; 1,4)). Dosisjustering er ikke påkrævet.

Protonpumpehæmmere

Baseret på kliniske lægemiddelinteraktionsstudier udført med tucatinib, blev der ikke observeret nogen lægemiddelinteraktioner, når tucatinib blev kombineret med omeprazol (en protonpumpehæmmer). Dosisjustering er ikke påkrævet.

Tucatinibs virkninger på andre lægemidler

CYP3A-substrater

Tucatinib er en stærk CYP3A-hæmmer. Et klinisk lægemiddelinteraktionsstudie påviste, at samtidig administration af tucatinib og midazolam (et sensitivt CYP3A-substrat) medførte en forøgning af midazolamkoncentrationerne (3,0 gange $C_{\max}$ (90 % CI: 2,6; 3,4) og 5,7 gange AUC (90 % CI: 5,0; 6,5)). Samtidig administration af tucatinib og sensitive CYP3A-substrater som alfentanil, avanafil, buspiron, darifenacin, darunavir, ebastin, everolimus, ibrutinib, lomitapid, lovastatin, midazolam, naloxegol, saquinavir, simvastatin, sirolimus, tacrolimus, tipranavir, triazolam og vardenafil kan øge deres systemiske eksponeringer, hvilket kan øge toksiciteten forbundet med et CYP3A-substrat. Når minimale koncentrationsændringer kan føre til alvorlige eller livstruende toksiciteter, bør samtidig anvendelse af tucatinib og CYP3A-substrater undgås. Hvis samtidig anvendelse ikke kan undgås, skal dosen af CYP3A-substrat reduceres i henhold til det samtidige lægemiddels produktresumé.

P-gp-substrater

Et klinisk lægemiddelinteraktionsstudie påviste, at samtidig administration af tucatinib og digoxin (et sensitivt P-gp-substrat) medførte en forøgning af digoxinkoncentrationerne (2,4 gange $C_{\max}$ (90 % CI: 1,9; 2,9) og 1,5 gange AUC (90 % CI: 1,3; 1,7)). Samtidig anvendelse af tucatinib med et P-gp-substrat kan øge plasmakoncentrationerne af P-gp-substrat, hvilket kan øge toksiciteten forbundet med et P-gp-substrat. Dosisreduktion af P-gp-substrater ((herunder følsomt tarmsubstrat som dabigatran) skal overvejes i overensstemmelse med produktresuméet for det samtidige lægemiddel, og P-gp-substrater skal administreres med forsigtighed, når minimale koncentrationsændringer kan føre til alvorlige eller livstruende toksiciteter (se pkt. 4.4).

CYP2C8-substrater

Et klinisk lægemiddelinteraktionsstudie påviste, at samtidig administration af tucatinib og repaglinid (et CYP2C8-substrat) medførte en øgning af repaglinidkoncentrationerne (1,7 gange $C_{\max}$ (90 % CI: 1,4; 2,1) og 1,7 gange AUC (90 % CI: 1,5; 1,9)). Dosisjustering er ikke påkrævet.

MATE1/2K-substrater

Et klinisk lægemiddelinteraktionsstudie påviste, at samtidig administration af tucatinib og metformin (et MATE1/2-K substrat) medførte en øgning af metforminkoncentrationerne (1,1 gange $C_{\max}$ (90 % CI: 1,0; 1,2) og 1,4 gange AUC (90 % CI: 1,2; 1,5)). Tucatinib reducerede den renale clearance af metformin uden virkning på den glomerulære filtrationshastighed (GFR) som målt med iohexolclearance og serumcystatin C. Dosisjustering er ikke påkrævet.

CYP2C9-substrater

Baseret på kliniske lægemiddelinteraktionsstudier udført med tucatinib, blev der ikke observeret nogen lægemiddelinteraktioner, når tucatinib blev kombineret med tolbutamid (et sensitivt CYP2C9-substrat). Dosisjustering er ikke påkrævet.

4.6 Fertilitet, graviditet og amning

Kvinder i den fertile alder/kontraception hos mænd og kvinder

Baseret på dyreforsøg kan tucatinib forårsage skadelige, farmakologiske virkninger, når det administreres til kvinder under graviditeten og/eller på fostret/det nyfødte barn. Kvinder i den fertile alder skal rådes til at undgå at blive gravide og at anvende sikker kontraception under og op til mindst 1 uge efter behandlingen. Mandlige patienter med kvindelige partnere i den fertile alder skal også rådes til at anvende sikker kontraception under og op til mindst 1 uge efter behandlingen (se pkt. 4.4).

Se også pkt. 4.6 i produktresuméerne for trastuzumab og capecitabin.

Graviditet

Der er ingen data fra anvendelse af tucatinib til gravide kvinder. Dyreforsøg har påvist reproduktionstoksicitet (se pkt. 5.3). TUKYSA bør ikke anvendes under graviditeten, medmindre kvindens kliniske tilstand kræver behandling med tucatinib. Graviditetsstatus for kvinder i den fertile alder skal verificeres før påbegyndelse af behandling med tucatinib. Hvis patienten bliver gravid under behandlingen, skal den mulige risiko for fostret/det nyfødte barn forklares for patienten.

Amning

Det er ukendt, om tucatinib/metabolitter udskilles i human mælk. En risiko for nyfødte/spædbørn kan ikke udelukkes. Amning skal ophøre under behandling med TUKYSA. Amning kan genoptages 1 uge efter behandling.

Fertilitet

Der er ikke udført fertilitetsstudier hos mænd og kvinder. På grundlag af data fra dyreforsøg kan tucatinib forringe fertiliteten hos kvinder i den fertile alder (se pkt. 5.3).

4.7 Virkning på evnen til at føre motorkøretøj og betjene maskiner

TUKYSA påvirker ikke eller kun i ubetydelig grad evnen til at føre motorkøretøj og betjene maskiner. Patientens kliniske status skal tages i betragtning ved vurdering af patientens evne til at udføre opgaver, der kræver dømmekraft, motoriske eller kognitive evner.

4.8 Bivirkninger

Oversigt over sikkerhedsprofilen

De mest almindeligt indberettede bivirkninger, grad 3 og 4 ($\geq 5\%$), under behandling er diarré (13 %), forhøjet ALAT (6 %) og forhøjet ASAT (5 %).

Der forekom alvorlige bivirkninger hos 29 % af patienter, der blev behandlet med tucatinib, og disse omfatter diarré (4 %), opkastning (3 %) og kvalme (2 %).

Bivirkninger førende til seponering af TUKYSA forekom hos 6 % af patienterne; de mest almindelige bivirkninger, der førte til seponering, var diarré (1 %) og forhøjet ALAT (1 %). Bivirkninger førende til dosisreduktion af TUKYSA forekom hos 23 % af patienterne; de mest almindelige bivirkninger, der førte til dosisreduktion, var diarré (6 %), forhøjet ALAT (5 %) og forhøjet ASAT (4 %).

Oversigt over bivirkninger i tabelform

Dataene opsummeret i dette punkt afspejler eksponering for TUKYSA hos 431 patienter med lokalt fremskreden, inoperabel eller metastatisk HER2-positiv brystkræft, der fik TUKYSA i kombination med trastuzumab og capecitabin på tværs af to forskellige studier, HER2CLIMB og ONT-380-005 (se pkt. 5.1). Den mediane eksponeringsvarighed for TUKYSA i disse studier var 7,4 måneder (interval: $<0,1, 43,6$).

Bivirkningerne, der blev observeret under behandling, er angivet i dette punkt efter hyppighedskategori. Hyppighedskategorier defineres som følger: meget almindelig ($\geq 1/10$); almindelig ($\geq 1/100$ til $<1/10$); ikke almindelig ($\geq 1/1.000$ til $<1/100$); sjælden ($\geq 1/10.000$ til $<1/1.000$); meget sjælden ($<1/10.000$); ikke kendt (kan ikke estimeres ud fra forhåndenværende data).

Tabel 4. Bivirkninger

Systemorganklasse	Hyppighed	Bivirkning
Luftveje, thorax og mediastinum	Meget almindelig	Epistaxis
Mave-tarm-kanalen	Meget almindelig	Diarré, kvalme, opkastning, stomatitis ¹
Hud og subkutane væv	Meget almindelig	Udslæt ²
Knogler, led, muskler og bindevæv	Meget almindelig	Artralgi
Undersøgelser	Meget almindelig	Forhøjet ASAT, forhøjet ALAT, forhøjet bilirubin i blodet ³ , nedsat vægt

1. Stomatitis omfatter stomatitis, orofaryngeale smerter, mundsår, orale smerter, sår på læber, glossodyn, blærer på tungen, blærer på læber, oral dysæstesi, sår på tungen, aftøse mundsår
2. Udslett omfatter maculopapuløst udslæt, udslæt, acneiform dermatitis, erytem, makuløst udslæt, papuløst udslæt, pustuløst udslæt, kløende udslæt, erytematøst udslæt, hudeksfoliation, nældefeber, allergisk dermatitis, erythema palmare, erythema plantare og hudtoksicitet
3. Forhøjet blodbilirubin omfatter også hyperbilirubinæmi

Beskrivelse af udvalgte bivirkninger

Forhøjet ALAT, ASAT eller bilirubin

I HER2CLIMB forekom forhøjet ALAT, ASAT eller bilirubin hos 41 % af patienterne, der blev behandlet med tucatinib i kombination med trastuzumab og capecitabin. Hændelser af grad 3 og derover forekom hos 9 % af patienterne. Forhøjet ALAT, ASAT eller bilirubin førte til dosisreduktion hos 9 % af patienterne og behandlingsseponering hos 1,5 % af patienterne. Mediantiden til indtræden af forhøjet ALAT, ASAT eller bilirubin af en hvilken som helst grad var 37 dage; 84 % af hændelserne forsvandt, med en mediantid til restitution på 22 dage. Overvågning og dosisjustering (herunder seponering) skal overvejes (se pkt. 4.4).

Diarré

I HER2CLIMB forekom diarré hos 82 % af patienterne, der blev behandlet med tucatinib i kombination med trastuzumab og capecitabin. Diarréhændelser af grad 3 og derover forekom hos 13 % af patienterne. To patienter, der udviklede diarré, grad 4, døde efterfølgende, med diarré som medvirkende årsag til dødsfaldet. Diarré førte til dosisreduktion hos 6 % af patienterne og behandlingsseponering hos 1 % af patienterne. Mediantiden til indtræden af diarré af en hvilken som helst grad var 12 dage; 81 % af diarréhændelserne forsvandt, med en mediantid til restitution på 8 dage. Profylaktisk anvendelse af lægemidler mod diarré var ikke påkrævet. Der blev anvendt lægemidler mod diarré i færre end halvdelen af behandlingscyklusserne, hvor der blev indberettet om diarréhændelser. Medianvarigheden af behandling med lægemidler mod diarré var 3 dage pr. cyklus (se pkt. 4.4).

Forhøjet kreatinin uden nedsat nyrefunktion

Der er blevet observeret en forhøjelse af serumkreatinin hos patienter behandlet med tucatinib grundet hæmmet renal tubulær transport af kreatinin uden indvirkning på den glomerulære funktion. I kliniske studier forblev øgningerne i serumkreatinin (30 % gennemsnitlig stigning) inden for den første cyklus med tucatinib forhøjede, men stabile under behandlingen, og var reversible ved behandlingsophør.

Særlige populationer

Ældre

I HER2CLIMB-studiet var 82 patienter, der fik tucatinib, ≥ 65 år, hvoraf 8 patienter var ≥ 75 år. Forekomsten af alvorlige bivirkninger var 34 % hos patienter ≥ 65 år sammenlignet med 28 % hos patienter < 65 år. Der var for få patienter ≥ 75 år til at kunne vurdere forskelle i sikkerhed.

Indberetning af formodede bivirkninger

Når lægemidlet er godkendt, er indberetning af formodede bivirkninger vigtig. Det muliggør løbende overvågning af benefit/risk-forholdet for lægemidlet. Sundhedspersoner anmodes om at indberette alle formodede bivirkninger via [det nationale rapporteringssystem anført i Appendiks V](#).

4.9 Overdosering

Der er ingen specifik antidot, og fordelene ved hæmodialyse i behandlingen af en overdosering af tucatinib er ukendt. I tilfælde af en overdosering skal behandlingen med tucatinib seponeres, og generel støttebehandling skal gives efter behov.

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKABER

5.1 Farmakodynamiske egenskaber

Farmakoterapeutisk klassifikation: Antineoplastiske stoffer – proteinkinasehæmmere, ATC-kode: L01EH03.

Virkningsmekanisme

Tucatinib er en reversibel, potent og selektiv tyrosinkinasehæmmer af HER2. I cellulære signaleringsanalyser er tucatinib >1000 gange mere selektiv for HER2 end en epidermal vækstfaktorreceptor. *In vitro* hæmmer tucatinib fosforylering af HER2 og HER3, hvilket medfører hæmning af *downstream* celledatering og celleproliferation samt forårsager, at HER2-drevne tumorceller dør. *In vivo* hæmmer tucatinib væksten af HER2-drevne tumorer, og kombinationen af tucatinib og trastuzumab viste forstærket antitumoraktivitet *in vitro* og *in vivo* sammenlignet med hvert lægemiddel alene.

Farmakodynamisk virkning

Hjerteelektrofysiologi

Flere doser af tucatinib 300 mg to gange dagligt havde ikke en virkning på QTc-intervallet i et TQT-studie hos raske forsøgspersoner.

Klinisk virkning og sikkerhed

Virkningen af tucatinib i kombination med trastuzumab og capecitabin blev evalueret i et randomiseret, dobbeltblindet, placebokontrolleret, globalt studie med en aktiv komparator (HER2CLIMB). Inkluderede patienter havde lokalt fremskreden inoperabel eller metastatisk HER2-positiv brystkræft med eller uden hjernemetastaser og havde tidligere fået behandling med trastuzumab, pertuzumab og trastuzumabemtansin (T-DM1) separat eller i kombination i et neoadjuvant, adjuvant eller metastatisk regi. HER2-overekspression eller -amplifikation blev bekræftet ved central laboratorieanalyse.

Patienter med hjernemetastaser, herunder dem med ubehandlede eller progredierende læsioner, var egnede til inklusion, hvis de var neurologisk stabile og ikke krævede øjeblikkelig hjernestråling eller operation. Patienter, der krævede øjeblikkelig, lokal intervention, kunne få lokal behandling og efterfølgende blive inkluderet. Studiet omfattede patienter med ubehandlede hjernemetastaser og patienter med behandlede hjernemetastaser, der enten var stabile eller progredierende siden sidste hjernestråling eller operation. Patienter blev ekskluderet fra studiet, hvis de fik systemiske kortikosteroider (≥ 2 mg i alt dagligt af dexamethason eller tilsvarende) til kontrol af symptomer for CNS-metastaser < 28 dage før den første dosis studiebehandling. Studiet ekskluderede ligeledes patienter med leptomeningeal sygdom. Patienter, der tidligere var blevet behandlet med HER2-tyrosinkinasehæmmere, blev ekskluderet med undtagelse af patienter, der fik lapatinib i ≤ 21 dage og, som havde seponeret dette af andre grunde end sygdomsprogression eller alvorlig toksicitet. For patienter med hormonreceptor-positive tumorer, var endokrin behandling ikke tilladt som samtidig behandling, med undtagelse af gonadotropin-frigivelseshormonagonister anvendt til ovarieundertrykkelse hos præmenopausale kvinder.

Der blev i alt randomiseret 612 patienter i forholdet 2:1 til at få tucatinib i kombination med trastuzumab og capecitabin (N=410) eller placebo i kombination med trastuzumab og capecitabin (N=202). Randomiseringen blev stratificeret efter tilstedeværelsen af eller en anamnese med hjernemetastaser (ja vs. nej), performancestatus i henhold til Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) (0 vs. 1) og region (USA, Canada eller resten af verden).

Patientdemografien var balanceret mellem behandlingsgrupperne. Middelalderen var 54 år (interval: 25 til 82); 116 (19 %) patienter var i alderen 65 år eller ældre. 444 patienter var hvide (73 %) og 607 var kvinder (99 %). 314 patienter (51 %) havde en ECOG-performancestatus på 1, og 298 patienter (49 %) havde en ECOG-performancestatus på 0. 60 % havde østrogen- og/eller progesteronreceptor-positiv sygdom. 48 % af patienterne havde en tilstedeværelse eller en anamnese med hjernemetastaser; af disse havde 23 % ubehandlede hjernemetastaser, 40 % havde behandlede, men stabile hjernemetastaser og 37 % havde behandlede, men radiografisk progredierende hjernemetastaser. Endvidere havde 49 % af patienterne lungemetastaser, 35 % levermetastaser og 14 % hudmetastaser. Patienterne havde en median af 4 (interval: 2 til 17) tidligere systematiske behandlingslinjer og en median på 3 (interval: 1 til 14) tidligere systematiske behandlingslinjer i det metastatiske behandlingsregi. Alle patienter havde tidligere modtaget trastuzumabbaserede behandlinger og trastuzumabemtansin, og alle undtagen to patienter havde tidligere fået pertuzumabbaseret behandling.

Tucatinib eller placebo, 300 mg oralt to gange dagligt, blev administreret indtil sygdomsprogression eller uacceptabel toksicitet. Trastuzumab blev administreret intravenøst som en støddosis på 8 mg/kg på dag 1 i cyklus 1, efterfulgt af en vedligeholdelsesdosis på 6 mg/kg på dag 1 i hver efterfølgende 21-dages cyklus. En anden doseringsmulighed for trastuzumab var en fast dosis på 600 mg administreret subkutant på dag 1 i hver 21-dages cyklus. Capecitabin, 1000 mg/m² oralt to gange dagligt, blev administreret på dag 1 til og med dag 14 i hver 21-dages cyklus.

Det primære endepunkt var progressionsfri overlevelse (PFS) efter blindet, uafhængig, central gennemgang (BICR) hos de første 480 randomiserede patienter. I denne population var medianvarigheden for eksponering for tucatinib 7,3 måneder (interval: < 0,1, 35,1) for patienter i tucatinib + trastuzumab + capecitabin-gruppen sammenlignet med 4,4 måneder (interval: < 0,1, 24,0) for placebo for patienter i placebo + trastuzumab + capecitabin-gruppen. Der blev observeret lignende forskelle i eksponering for trastuzumab og capecitabin.

Sekundære endepunkter blev evalueret hos alle randomiserede patienter (N=612) og omfattede samlet overlevelse (OS), PFS blandt patienter med en anamnese med eller tilstedeværelse af hjernemetastaser (PFS_{BrainMets}) og bekræftet objektiv responsrate (ORR).

Primære og vigtige sekundære endepunktsresultater var konsistente på tværs af de præ-specificerede undergrupper: hormonreceptorstatus, tilstedeværelse af eller anamnese med hjernemetastaser, ECOG-status og region. PFS, som bestemt af investigator, var konsistent med PFS som vurderet ved BICR.

Virkningsresultaterne for den primære analyse er sammenfattet i tabel 5 samt figur 1 og 2.

Tabel 5. Virkningsresultater fra HER2CLIMB-studiet (primær analyse)

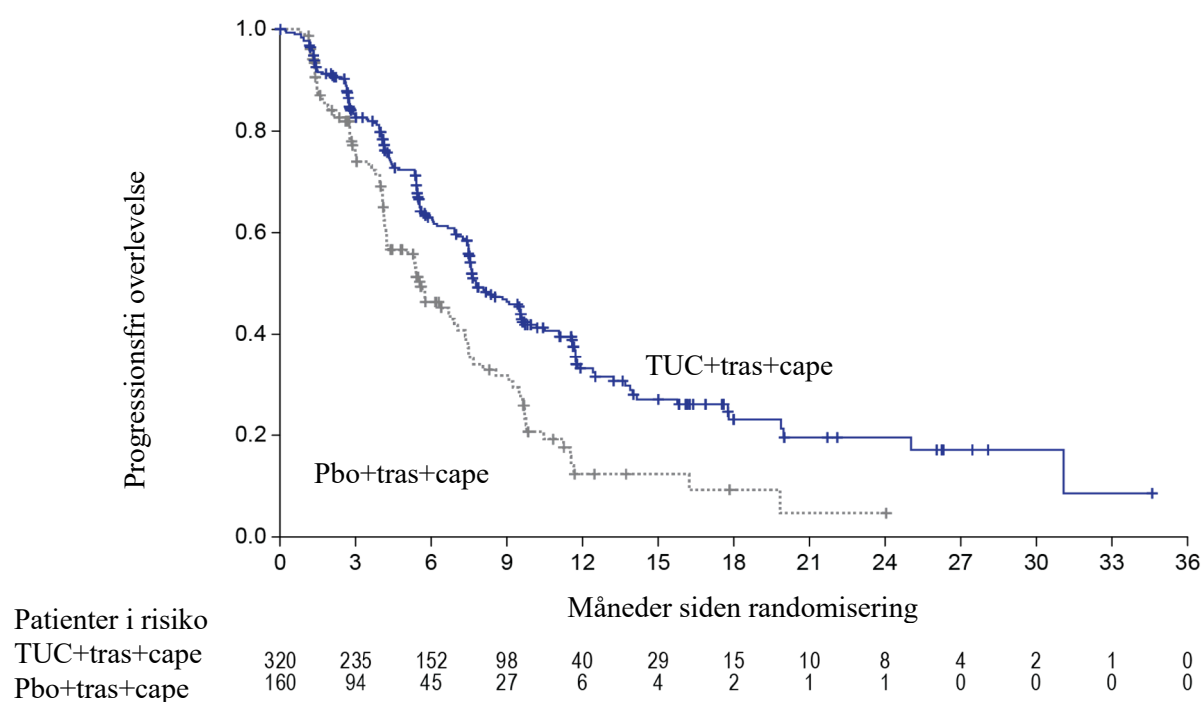
	Tucatinib + trastuzumab + capecitabin	Placebo + trastuzumab + capecitabin
PFS¹	N=320	N=160
Antal hændelser (%)	178 (56)	97 (61)
<i>Hazard ratio</i> (95 % CI) ²	0,54 (0,42, 0,71)	
P-værdi ³	<0,00001	
Median (måneder) (95 % CI)	7,8 (7,5, 9,6)	5,6 (4,2, 7,1)
OS	N=410	N=202
Antal dødsfald, n (%)	130 (32)	85 (42)
<i>Hazard ratio</i> (95 % CI) ²	0,66 (0,50; 0,87)	
P-værdi ³	0,00480	
Median OS, måneder (95 % CI)	21,9 (18,3; 31,0)	17,4 (13,6; 19,9)
PFS_{BrainMets}⁴	N=198	N=93
Antal hændelser (%)	106 (53,5)	51 (54,8)
<i>Hazard ratio</i> (95 % CI) ²	0,48 (0,34; 0,69)	
P-værdi ³	< 0,00001	
Median (måneder) (95 % CI)	7,6 (6,2; 9,5)	5,4 (4,1; 5,7)
Bekræftet ORR for patienter med målbar sygdom	N=340	N=171
ORR (95 % CI) ⁵	40,6 (35,3; 46,0)	22,8 (16,7; 29,8)
P-værdi ⁶	0,00008	
CR (%)	3 (0,9)	2 (1,2)
PR (%)	135 (39,7)	37 (21,6)
DOR		
Median DOR i måneder (95 % CI) ⁷	8,3 (6,2; 9,7)	6,3 (5,8; 8,9)

BICR=blinded independent central review (blindet, uafhængig, central gennemgang); CI=confidence interval (konfidensinterval); PFS=progression-free survival (progressionsfri overlevelse), OS=overall survival (samlet overlevelse), ORR=objektiv responsrate, CR=complete response (fuldstændigt respons), PR=partial response (delvist respons), DOR=duration of response (varighed af respons).

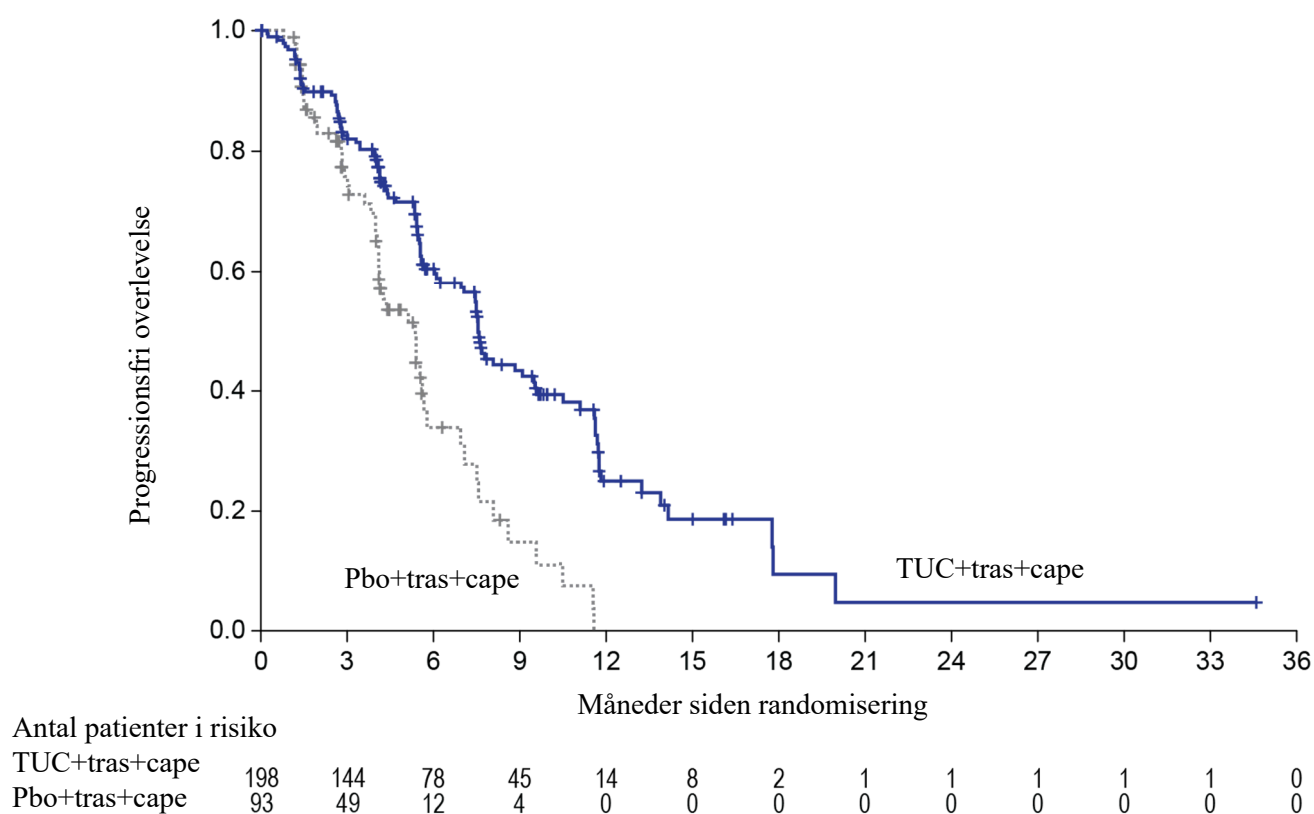
1. Primær PFS-analyse udført hos de første 480 randomiserede patienter. PFS baseret på Kaplan-Meier analyser.
2. *Hazard ratio* og 95 % konfidensintervaller er baseret på en stratificeret Cox proportionel risikoregressionsmodel, der kontrollerer for stratificeringsfaktorer (tilstedeværelse af eller

- anamnese med hjernemetastaser, status efter Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) og region i verden).
3. To-sidet p-værdi baseret på re-randomiseringsprocedure, der kontrollerer for stratificeringsfaktorer
 4. Analyse omfatter patienter med anamnese med eller tilstedeværelse af parenkymale hjernemetastaser ved *baseline*, herunder mål- og ikke-mål-læsioner. Omfatter ikke patienter med kun duralæsioner.
 5. Tosidet 95 % nøjagtigt konfidensinterval, beregnet vha. Clopper-Pearson-metoden
 6. Cochran-Mantel-Haenszel test, der kontrollerer for stratificeringsfaktorer (tilstedeværelse af eller anamnese med hjernemetastaser, status efter Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) og region i verden).
 7. Beregnet vha. den komplementære log-log transformationsmetode

Figur 1. Kaplan-Meier kurver over progressionsfri overlevelse (pr. BICR)

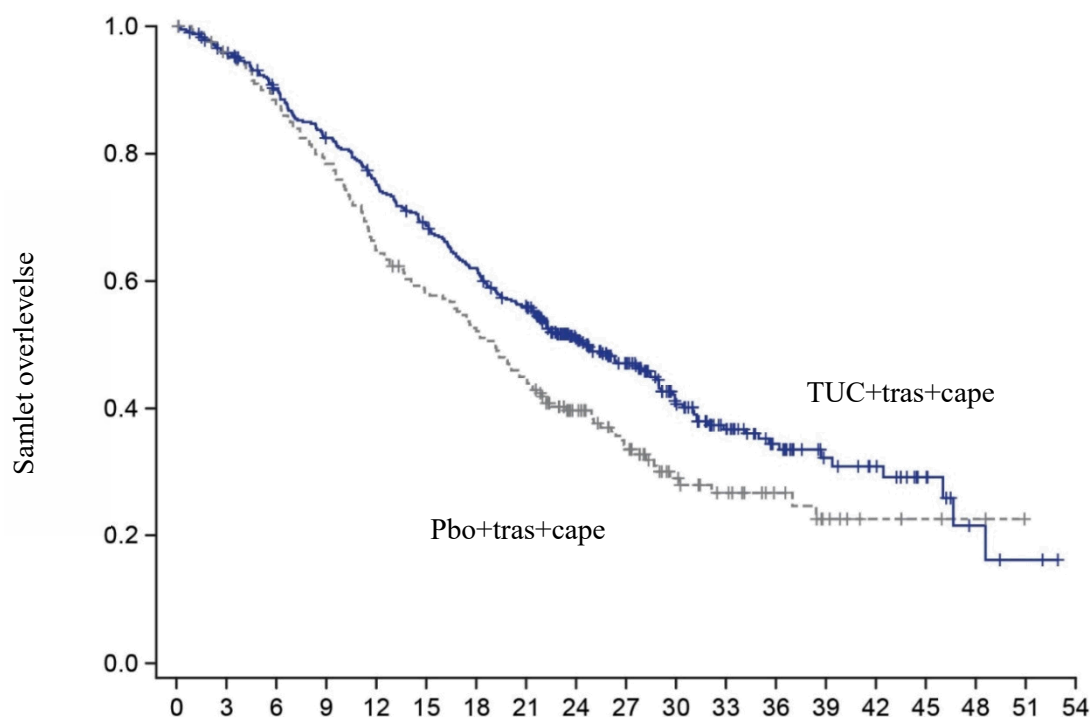


Figur 2. Kaplan-Meier kurver over progressionsfri overlevelse (pr. BICR) hos patienter med hjernemetastaser



Som planlagt i henhold til protokollen, ca. to år efter at sidste patient blev randomiseret, blev den endelige OS-analyse udført baseret på 370 hændelser, hvilket svarede til en median opfølgning på 29,6 måneder. Median OS var 24,7 måneder (95 % CI: 21,6, 28,9) for patienter i tucatinib + trastuzumab + capecitabin-gruppen sammenlignet med 19,2 måneder (95 % CI: 16,4, 21,4) for patienter i placebo + trastuzumab + capecitabin-gruppen (HR = 0,725; 95 % CI: 0,585, 0,898). Den endelige OS-analyse findes i figur 3.

Figur 3. Kaplan-Meier kurver over samlet overlevelse (endelig analyse)



Antal patienter i risiko	Måneder siden randomisering																		
TUC+tras+cape	410	387	356	325	295	268	241	214	153	122	81	56	38	24	19	11	4	2	0
Pbo+tras+cape	202	191	174	156	129	114	103	87	63	47	28	21	14	8	4	3	2	0	0

Pædiatrisk population

Det Europæiske Lægemiddelagentur har dispenseret fra kravet om at fremlægge resultaterne af studier med TUKYSA i alle undergrupper af den pædiatriske population med maligne brystneoplasmer (se pkt. 4.2 for oplysninger om pædiatrisk anvendelse).

5.2 Farmakokinetiske egenskaber

Tucatinibeksponering i plasma (AUC_{inf} og C_{max}) påviste dosisproportionale stigninger ved orale doser fra 50 til 300 mg (0,17 til 1 gang den anbefalede dosis). Tucatinib udviste 1,7 gange akkumulering for AUC og 1,5 gange akkumulering for C_{max} efter administration af 300 mg tucatinib to gange dagligt i 14 dage. Tid til steady-state var ca. 4 dage.

Absorption

Efter en enkelt oral dosis på 300 mg tucatinib, var mediantiden til maksimal plasmakoncentration ca. 2,0 timer (interval: 1,0 til 4,0 timer).

Virkning af fødeindtagelse

Efter administration af en enkelt dosis tucatinib hos 11 forsøgspersoner efter et måltid med højt fedtindhold (ca. 58 % fedt, 26 % kulhydrat og 16 % protein) steg middel- AUC_{inf} med 1,5 gange, T_{max} ændredes fra 1,5 timer til 4,0 timer og C_{max} forblev uændret. Virkningen af fødeindtagelse på tucatinibs farmakokinetik var ikke klinisk betydningsfuld, hvorfor tucatinib kan administreres uden hensyn til føde.

Fordeling

Tucatinibs tilsyneladende fordelingsvolumen var ca. 1670 l hos raske personer efter en enkelt dosis på 300 mg. Plasmaproteinbindingen var 97,1 % ved klinisk relevante koncentrationer.

Biotransformation

Tucatinib metaboliseres primært af CYP2C8 og i et mindre omfang via CYP3A og aldehydoxidase.

In-vitro-lægemiddelinteraktionsstudier

Tucatinib er et substrat for CYP2C8 og CYP3A.

Tucatinib er en reversibel hæmmer af CYP2C8 og CYP3A og en tidsafhængig hæmmer af CYP3A ved klinisk relevante koncentrationer.

Tucatinib har et lavt potentiale for at hæmme CYP1A2, CYP2B6, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6 og UGT1A1 ved klinisk relevante koncentrationer.

Tucatinib er et substrat for P-gp og BCRP. Tucatinib er ikke et substrat for OAT1, OAT3, OCT1, OCT2, OATP1B1, OATP1B3, MATE1, MATE2-K og BSEP.

Tucatinib hæmmer MATE1/MATE2-K-medieret transport af metformin og OCT2/MATE1-medieret transport af kreatinin. Den observerede serumkreatininstigning i kliniske studier med tucatinib skyldes hæmning af den tubulære sekretion af kreatinin via OCT2 og MATE1.

Elimination

Efter en enkelt oral dosis på 300 mg elimineres tucatinib fra plasma med en geometrisk gennemsnitlig halveringstid på ca. 8,5 timer, og en tilsyneladende clearance på 148 l/t hos raske personer.

Udskillelse

Tucatinib elimineres overvejende via den hepatobiliære rute og bliver ikke nævneværdigt elimineret via nyrerne. Efter en enkelt oral dosis 300 mg ¹⁴C-tucatinib blev ca. 85,8 % af den samlede radiomærkede dosis genfundet i fæces (15,9 % af den administrerede dosis som uændret tucatinib) og 4,1 % i urin med en generel, samlet genfindning på 89,9 % inden for 312 timer efter dosis. I plasma forblev ca. 75,6 % af plasmaets radioaktivitet uændret, 19 % blev tilskrevet identificerede metabolitter, og ca. 5 % blev ikke tilskrevet metabolitter.

Særlige populationer

Baseret på populationsfarmakokinetisk analyse i henhold til demografiske egenskaber, havde alder (<65 år (N=211); ≥ 65 år (N=27)), albumin (25,0 til 52,0 g/l), kreatininclearance (CL_{cr} 60 til 89 ml/min (N=89); CL_{cr} 30 til 59 ml/min (N=5)), kropsvægt (40,7 til 138,0 kg) og race (hvid (N=168), sort (N=53) eller asiat (N=10)) ikke nogen klinisk betydningsfuld virkning på tucatinibeksponeringen. Der er ingen data for forsøgspersoner med svært nedsat nyrefunktion.

Nedsat nyrefunktion

Tucatinibs farmakokinetik er ikke blevet evalueret i et studie, der er dedikeret til nedsat nyrefunktion.

Nedsat leverfunktion

Let (Child–Pugh A) og moderat (Child–Pugh B) nedsat leverfunktion havde ingen klinisk relevant virkning på tucatinibeksponering. Tucatinib AUC_{inf} steg 1,6 gange hos personer med svært (Child–Pugh C) nedsat leverfunktion sammenlignet med personer med normal leverfunktion. Der er ingen data for brystkræftpatienter med svært nedsat leverfunktion.

5.3 Non-kliniske sikkerhedsdata

Der er ikke blevet udført carcinogenicitetsstudier med tucatinib.

Tucatinib var ikke klastogent eller mutagent i de konventionelle genotoksicitetsanalyser.

I toksicitetsstudier med gentagne doser hos rotter blev der observeret et nedsat antal corpus luteum-cyster, øgning af interstitialceller i ovarierne, uterusatrofi og vaginal mucifikation ved doser på ≥ 6 mg/kg/dag administreret to gange dagligt, hvilket svarede til 0,09 gange den humane eksponering baseret på AUC₀₋₁₂ ved den anbefalede dosis. Der blev ikke observeret nogen histologiske virkninger på de hanlige eller hunlige forplantningsorganer hos cynomolgusaber eller forplantningsorganerne hos hanrotter ved doser, der medfører eksponeringer op til 8 gange (hos aber) eller 13 gange (hos rotter) den humane eksponering ved de anbefalede doser baseret på AUC₀₋₁₂.

Der blev udført embryo-føtale udviklingsstudier med kaniner og rotter. Hos drægtige kaniner blev der observeret øgede resorptioner, en nedsat procentdel af levende fostre samt skeletale, viscerele og eksterne misdannelser hos fostre ved ≥ 90 mg/kg/dag; ved denne dosis er den materielle eksponering ca. lig med den humane eksponering ved den anbefalede dosis baseret på AUC. Hos drægtige rotter blev der observeret nedsat maternel kropsvægt og nedsat vægtøgning ved doser på ≥ 90 mg/kg/dag. Der blev observeret føtale virkninger bestående af nedsat vægt og forsinket ossifikation ved ≥ 120 mg/kg/dag; ved denne dosis er den materielle eksponering ca. 6 gange højere end den humane eksponering ved den anbefalede dosis baseret på AUC.

6. FARMACEUTISKE OPLYSNINGER

6.1 Hjælpestoffer

Tabletterne

Copovidon (E1208)

Crospovidon (E1202)

Natriumchlorid

Kaliumchlorid (E508)

Natriumhydrogencarbonat (E500)

Silica, kolloid vandfri (E551)

Magnesiumstearat

Mikrokrystallinsk cellulose

Filmovertæk

Polyvinylalkohol (E1203)

Titandioxid (E171)

Macrogol 4000 (E1521)

Talcum (E553b)

Gul jernoxid (E172)

6.2 Uforlideligheder

Ikke relevant.

6.3 Opbevaringstid

2 år.

6.4 Særlige opbevaringsforhold

Dette lægemiddel kræver ingen særlige forholdsregler vedrørende opbevaringen.

6.5 Emballagetype og pakningsstørrelser

oPA/alu/PVC-blister forseglet med aluminiumsfolie.

TUKYSA 50 mg filmovertrukne tabletter

Hver æske indeholder 88 filmovertrukne tabletter (11 blistere med 8 tabletter i hver).

TUKYSA 150 mg filmovertrukne tabletter

Hver æske indeholder 84 filmovertrukne tabletter (21 blistere med 4 tabletter i hver).

Ikke alle pakningsstørrelser er nødvendigvis markedsført.

6.6 Regler for bortskaffelse

Ikke anvendt lægemiddel samt affald heraf skal bortskaffes i henhold til lokale retningslinjer.

7. INDEHAVER AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

Pfizer Europe MA EEIG
Boulevard de la Plaine 17
1050 Bruxelles
Belgien

8. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)

TUKYSA 50 mg filmovertrukne tabletter: EU/1/20/1526/001
TUKYSA 150 mg filmovertrukne tabletter: EU/1/20/1526/002

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLADELSE/FORNYELSE AF TILLADELSEN

11. februar 2021

10. DATO FOR ÆNDRING AF TEKSTEN

Yderligere oplysninger om dette lægemiddel findes på Det Europæiske Lægemiddelagenturs hjemmeside <https://www.ema.europa.eu>.

BILAG II

- A. FREMSTLLER(E) ANSVARLIG(E) FOR
 BATCHFRIGIVELSE**
- B. BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER VEDRØRENDE
 UDLEVERING OG ANVENDELSE**
- C. ANDRE FORHOLD OG BETINGELSER FOR
 MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**
- D. BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER MED HENSYN
 TIL SIKKER OG EFFEKTIV ANVENDELSE AF
 LÆGEMIDLET**

A. FREMSTILLER(E) ANSVARLIG FOR BATCHFRIGIVELSE

Navn og adresse på den fremstiller, der er ansvarlig for batchfrigivelse

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

eller

Corden Pharma GmbH
Otto-Hahn-Strasse 1
Plankstadt
Baden-Wuerttemberg
68723
Tyskland

B. BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER VEDRØRENDE UDLEVERING OG ANVENDELSE

Lægemidlet må kun udleveres efter ordination på en recept udstedt af en begrænset lægegruppe (se bilag I: Produktresumé, pkt. 4.2).

C. ANDRE FORHOLD OG BETINGELSER FOR MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

- **Periodiske, opdaterede sikkerhedsindberetninger (PSUR'er)**

Kravene for fremsendelse af PSUR'er for dette lægemiddel fremgår af listen over EU-referencedatoer (EURD list), som fastsat i artikel 107c, stk. 7, i direktiv 2001/83/EF, og alle efterfølgende opdateringer offentliggjort på Det Europæiske Lægemiddelagenturs hjemmeside <https://www.ema.europa.eu>.

D. BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER MED HENSYN TIL SIKKER OG EFFEKTIV ANVENDELSE AF LÆGEMIDLET

- **Risikostyringsplan (RMP)**

Indehaveren af markedsføringstilladelsen skal udføre de påkrævede aktiviteter og foranstaltninger vedrørende lægemiddelovervågning, som er beskrevet i den godkendte RMP, der fremgår af modul 1.8.2 i markedsføringstilladelsen, og enhver efterfølgende godkendt opdatering af RMP.

En opdateret RMP skal fremsendes:

- på anmodning fra Det Europæiske Lægemiddelagentur
- når risikostyringssystemet ændres, særlig som følge af, at der er modtaget nye oplysninger, der kan medføre en væsentlig ændring i benefit/risk-forholdet, eller som følge af, at en vigtig milepæl (lægemiddelovervågning eller risikominimering) er nået.

BILAG III
ETIKETTERING OG INDLÆGSSEDDEL

A. ETIKETTERING

MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN YDRE EMBALLAGE**ÆSKE****1. LÆGEMIDLETS NAVN**

TUKYSA 50 mg filmovertrukne tabletter
tucatinib

2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF/AKTIVE STOFFER

Hver filmoverttrukket tablet indeholder 50 mg tucatinib.

3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER

Indeholder natrium og kalium. Læs indlægssedlen inden brug.

4. LÆGEMIDDELFORM OG INDHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

Filmovertrukne tabletter

88 filmovertrukne tabletter.

5. ANVENDELSESMÅDE OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)

Læs indlægssedlen inden brug.
Oral anvendelse.

**6. SÆRLIG ADVARSEL OM, AT LÆGEMIDLET SKAL OPBEVARES
UTILGÆNGELIGT FOR BØRN**

Opbevares utilgængeligt for børn.

7. EVENTUELLE ANDRE SÆRLIGE ADVARSLER**8. UDLØBSDATO**

EXP

9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER

Dette lægemiddel kræver ingen særlige forholdsregler vedrørende opbevaringen.

**10. EVENTUELLE SÆRLIGE FORHOLDSREGLER VED BORTSKAFFELSE AF
IKKE ANVENDT LÆGEMIDDEL SAMT AFFALD HERAF**

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

Pfizer Europe MA EEIG
Boulevard de la Plaine 17
1050 Bruxelles
Belgien

12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)

EU/1/20/1526/001

13. BATCHNUMMER

Lot

14. GENEREL KLASSIFIKATION FOR UDLEVERING**15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN****16. INFORMATION I BRAILLESKRIFT**

TUKYSA 50 mg

17. ENTYDIG IDENTIFIKATOR – 2D-STREGKODE

Der er anført en 2D-stregkode, som indeholder en entydig identifikator.

18. ENTYDIG IDENTIFIKATOR – MENNESKELIGT LÆSBARE DATA

PC
SN
NN

MINDSTEKRAV TIL MÆRKNING PÅ BLISTER ELLER STRIP**BLISTER****1. LÆGEMIDLETS NAVN**

TUKYSA 50 mg tabletter
tucatinib

2. NAVN PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

Pfizer Europe MA EEIG (som logo for indehaveren af markedsføringstilladelsen)

3. UDLØBSDATO

EXP

4. BATCHNUMMER

Lot

5. ANDET

MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN YDRE EMBALLAGE**ÆSKE****1. LÆGEMIDLETS NAVN**

TUKYSA 150 mg filmovertrukne tabletter
tucatinib

2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF/AKTIVE STOFFER

Hver filmovertrukket tablet indeholder 150 mg tucatinib.

3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER

Indeholder natrium og kalium. Læs indlægssedlen inden brug.

4. LÆGEMIDDELFORM OG INDHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

Filmovertrukne tabletter

84 filmovertrukne tabletter.

5. ANVENDELSESMÅDE OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)

Læs indlægssedlen inden brug.
Oral anvendelse.

**6. SÆRLIG ADVARSEL OM, AT LÆGEMIDLET SKAL OPBEVARES
UTILGÆNGELIGT FOR BØRN**

Opbevares utilgængeligt for børn.

7. EVENTUELLE ANDRE SÆRLIGE ADVARSLER**8. UDLØBSDATO**

EXP

9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER

Dette lægemiddel kræver ingen særlige forholdsregler vedrørende opbevaringen.

**10. EVENTUELLE SÆRLIGE FORHOLDSREGLER VED BORTSKAFFELSE AF
IKKE ANVENDT LÆGEMIDDEL SAMT AFFALD HERAF**

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN
--

Pfizer Europe MA EEIG
Boulevard de la Plaine 17
1050 Bruxelles
Belgien

12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)

EU/1/20/1526/002

13. BATCHNUMMER

Lot

14. GENEREL KLASSIFIKATION FOR UDLEVERING
--

15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN

16. INFORMATION I BRAILLESKRIFT
--

TUKYSA 150 mg

17. ENTYDIG IDENTIFIKATOR – 2D-STREGKODE

Der er anført en 2D-stregkode, som indeholder en entydig identifikator.

18. ENTYDIG IDENTIFIKATOR – MENNESKELIGT LÆSBARE DATA
--

PC
SN
NN

MINDSTEKRAV TIL MÆRKNING PÅ BLISTER ELLER STRIP**BLISTER****1. LÆGEMIDLETS NAVN**

TUKYSA 150 mg tabletter
tucatinib

2. NAVN PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

Pfizer Europe MA EEIG (som logo for indehaveren af markedsføringstilladelsen)

3. UDLØBSDATO

EXP

4. BATCHNUMMER

Lot

5. ANDET

B. INDLÆGSSEDDEL

Indlægsseddel: Information til patienten

TUKYSA 50 mg filmoovertrukne tabletter TUKYSA 150 mg filmoovertrukne tabletter tucatinib

▼ Dette lægemiddel er underlagt supplerende overvågning. Dermed kan der hurtigt tilvejebringes nye oplysninger om sikkerheden. Du kan hjælpe ved at indberette alle de bivirkninger, du får. Se sidst i punkt 4, hvordan du indberetter bivirkninger.

Læs denne indlægsseddel grundigt, inden du begynder at tage dette lægemiddel, da den indeholder vigtige oplysninger.

- Gem indlægssedlen. Du kan få brug for at læse den igen.
- Spørg lægen eller apotekspersonalet, hvis der er mere, du vil vide.
- Lægen har ordineret dette lægemiddel til dig personligt. Lad derfor være med at give medicinen til andre. Det kan være skadeligt for andre, selvom de har de samme symptomer, som du har.
- Kontakt lægen eller apotekspersonalet, hvis du får bivirkninger, herunder bivirkninger, som ikke er nævnt i denne indlægsseddel. Se afsnit 4.

Oversigt over indlægssedlen

1. Virkning og anvendelse
2. Det skal du vide, før du begynder at tage TUKYSA
3. Sådan skal du tage TUKYSA
4. Bivirkninger
5. Opbevaring af TUKYSA
6. Pakningsstørrelser og yderligere oplysninger

1. Virkning og anvendelse af TUKYSA

Virkning af TUKYSA

TUKYSA er et lægemiddel mod brystkræft. Det indeholder det aktive stof tucatinib, og det tilhører en gruppe lægemidler, der hedder proteinkinasehæmmere, som forhindrer væksten af nogle typer kræftceller i kroppen.

Anvendelse af TUKYSA

TUKYSA anvendes til voksne, der har brystkræft, som:

- har en receptor (et mål) på kræftcellerne, der kaldes human epidermal vækstfaktorreceptor 2 (HER2-positiv brystkræft)
- har spredt sig ud over den oprindelige tumor eller til andre organer, som hjernen, eller som ikke kan fjernes kirurgisk
- tidligere er blevet behandlet med visse andre brystkræftbehandlinger

TUKYSA tages sammen med to andre kræft-lægemidler, **trastuzumab** og **capecitabin**. Separate indlægssedler fås for disse lægemidler. **Bed din læge** om at fortælle dig om dem.

Sådan fungerer TUKYSA

TUKYSA fungerer ved at blokere HER2-receptorerne på kræftceller. HER2 danner signaler, som kan hjælpe kræften med at vokse, og hvis det blokeres kan det forsinke kræftcellerne eller få dem til at ophøre med at vokse eller måske slå dem helt ihjel.

2. Det skal du vide, før du begynder at tage TUKYSA

Tag ikke TUKYSA

- hvis du er allergisk over for tucatinib eller et af de øvrige indholdsstoffer i TUKYSA (angivet i afsnit 6).

Advarsler og forsigtighedsregler

- Kontakt lægen, før du tager TUKYSA, hvis du har leverproblemer. Under din behandling vil lægen foretage undersøgelser for at kontrollere, at din lever fungerer korrekt.
- TUKYSA kan medføre alvorlig diarré. Kontakt straks lægen ved første tegn på diarré (løs afføring), og hvis din diarré vedvarer med kvalme og/eller opkastning.
- TUKYSA kan medføre skader på det ufødte barn, hvis det tages af gravide kvinder. Kontakt lægen, før du tager TUKYSA, hvis du tror, at du er gravid, eller hvis du planlægger at blive gravid. Se afsnittet om "Graviditet og amning" nedenfor.

Børn og unge

TUKYSA bør ikke anvendes af børn under 18 år. TUKYSA's sikkerhed og virkning er ikke blevet undersøgt i denne aldersgruppe.

Brug af andre lægemidler sammen med TUKYSA

Fortæl det altid til lægen eller apotekspersonalet, hvis du tager andre lægemidler, for nylig har taget andre lægemidler eller planlægger at tage andre lægemidler.

Nogle lægemidler kan påvirke måden TUKYSA virker på eller TUKYSA kan påvirke den måde, de virker på. Disse lægemidler omfatter nogle i de følgende grupper:

- Prikbladet perikum – et naturlægemiddel, der bruges til at behandle depression
- itraconazol, ketoconazol, voriconazol, posaconazol – bruges til at behandle svampeinfektioner
- rifampicin – bruges til at behandle bakterieinfektioner,
- darunavir, saquinavir, tipranavir – anvendes til behandling af HIV
- phenytoin, carbamazepin – anvendes til at behandle epilepsi eller en smertefuld sygdom i ansigtet, der kaldes trigeminusneuralgi, eller til at kontrollere alvorlige humørsvingninger, når andre lægemidler ikke virker
- buspiron – anvendes til at behandle visse mentale forstyrrelser
- sirolimus, tacrolimus – anvendes til at kontrollere kroppens immunforsvar efter en transplantation
- digoxin – anvendes til behandling af hjerteproblemer
- lomitapid, lovastatin – anvendes til behandling af anormale kolesterolniveauer
- alfentanil – anvendes til smertelindring
- avanafil, vardenafil – anvendes til behandling af erektil dysfunktion (impotens)
- darifenacin – anvendes til behandling af urininkontinens
- midazolam, triazolam – anvendes til behandling af kramper, angstlidelser, panikangst, uro og søvnløshed
- repaglinid – anvendes til behandling af type 2-diabetes
- ebastin – et antihistamin, der anvendes til behandling af sæsonbetinget- og helårshøfeber
- everolimus, ibrutinib – anvendes til behandling af visse kræfttyper
- naloxegol – anvendes til behandling af forstoppelse

Graviditet og amning

TUKYSA kan medføre skadelige virkninger på det ufødte barn, hvis det tages af gravide kvinder. Din læge vil tage en graviditetstest, inden du begynder at tage TUKYSA.

- Hvis du er **gravid**, har mistanke om, at du **er gravid** eller **planlægger at blive gravid, skal du spørge din læge** til råds, før du tager dette lægemiddel. Lægen vil afveje den mulige fordel for dig mod risikoen for det ufødte barn.
- **Anvend sikker prævention** for at undgå at blive gravid, mens du tager TUKYSA og mindst 1 uge efter den sidste dosis.
- **Hvis du er mand og har en kvindelig partner, der kan blive gravid, skal du anvende sikker prævention** for at undgå graviditet, mens du tager TUKYSA i mindst 1 uge efter den sidste dosis.
- Hvis du **bliver gravid** under behandling med TUKYSA, **skal du kontakte lægen**. Lægen vil vurdere den mulige fordel for dig ved at fortsætte dette lægemiddel og vurdere risikoen for det ufødte barn.

Det vides ikke, om TUKYSA udskilles i modermælk.

- Hvis du **ammer** eller **planlægger at amme, skal du spørge din læge** til råds, før du tager dette lægemiddel. Du bør ikke amme under behandling med TUKYSA og i mindst 1 uge efter den sidste dosis. Tal med lægen om, hvordan du bedst giver dit barn mad under behandlingen.

Spørg din læge eller apotekspersonalet til råds, før du tager TUKYSA, hvis du har spørgsmål.

Trafik- og arbejdssikkerhed

TUKYSA forventes ikke at påvirke evnen til at føre motorkøretøj eller betjene maskiner. Du har imidlertid selv ansvaret for at beslutte, om du kan føre et motorkøretøj eller udføre andre opgaver, der kræver øget koncentration.

TUKYSA indeholder natrium og kalium

Dette lægemiddel indeholder 55,3 mg natrium (hovedkomponent af madlavnings-/bordsalt) pr. 300 mg dosis. Dette svarer til 2,75 % af den anbefalede maksimale daglige indtagelse af natrium for en voksen.

Dette lægemiddel indeholder 60,6 mg kalium pr. 300 mg dosis. Hvis du har nedsat nyrefunktion og/eller får kaliumfattig diæt, skal du tage hensyn hertil.

3. Sådan skal du tage TUKYSA

Tag altid lægemidlet nøjagtigt efter lægens eller apotekspersonalets anvisning. Er du i tvivl, så spørg lægen eller apotekspersonalet.

Dosering

Den anbefalede dosis er 300 mg (to 150 mg tabletter) gennem munden to gange dagligt.

Din læge kan ændre din TUKYSA-dosis, hvis du får visse bivirkninger. For at kunne muliggøre en lavere dosis, kan din læge ordinere tabletter på 50 mg.

Administration

TUKYSA kan tages med mad eller mellem måltider.

- Synk tabletterne hele, en ad gangen.
- Tag hver dosis med ca. 12 timers mellemrum på samme tid hver dag.
- Tabletterne må ikke tygges eller knuses.
- Du må ikke tage en supplerende dosis, hvis du kaster op efter, at du har taget TUKYSA, men fortsætte med den næste, planlagte dosis.

Hvis du har taget for meget TUKYSA

Tal med en læge eller apotekspersonalet med det samme. Vis dem lægemiddelpakningen, hvis det er muligt.

Hvis du har glemt at tage TUKYSA

Du må ikke tage en dobbeltdosis som erstatning for den glemte dosis. Tag blot den næste dosis på det planlagte tidspunkt.

Hvis du holder op med at tage TUKYSA

TUKYSA er til langvarig behandling, og du skal tage det kontinuerligt. **Du må ikke holde op med at tage TUKYSA** uden at tale med din læge.

Mens du tager TUKYSA

- Afhængigt af de bivirkninger, du har, kan din læge anbefale at reducere dosen eller midlertidigt standse din behandling.
- Lægen vil også tjekke din leverfunktion under behandlingen med TUKYSA.

4. Bivirkninger

Dette lægemiddel kan som alle andre lægemidler give bivirkninger, men ikke alle får bivirkninger. Der kan ses følgende bivirkninger med dette lægemiddel.

Meget almindelig (kan forekomme hos flere end 1 ud af 10 personer):

- diarré
- kvalme
- opkastning
- mundsår, betændelse i munden
- leverproblemer, som kan forårsage kløe, gulfarvning af øjne og hud, mørk urin og smerter eller ubehag i mave og øvre, højre område
- udslæt
- ledsmerter
- vægttab
- næseblod.

Fortæl lægen eller apotekspersonalet, hvis du bemærker bivirkninger.

Indberetning af bivirkninger

Hvis du oplever bivirkninger, bør du tale med din læge eller apotekspersonalet. Dette gælder også mulige bivirkninger, som ikke er medtaget i denne indlægsseddel. Du eller dine pårørende kan også indberette bivirkninger direkte til Lægemiddelstyrelsen via [det nationale rapporteringssystem anført i Appendiks V](#).

Ved at indrapportere bivirkninger kan du hjælpe med at fremskaffe mere information om sikkerheden af dette lægemiddel.

5. Opbevaring af TUKYSA

Opbevar lægemidlet utilgængeligt for børn.

Tag ikke lægemidlet efter den udløbsdato, der står på blisteren og æsken. Udløbsdatoen er den sidste dag i den nævnte måned.

Dette lægemiddel kræver ingen særlige forholdsregler vedrørende opbevaringen.

Spørg apotekspersonalet, hvordan du skal bortskaffe lægemiddelrester. Af hensyn til miljøet må du ikke smide lægemiddelrester i afløbet, toiletet eller skraldespanden.

6. Pakningsstørrelser og yderligere oplysninger

TUKYSA indeholder:

Aktivt stof: tucatinib. Hver filmovertrukket tablet indeholder enten 50 mg eller 150 mg tucatinib.

Øvrige indholdsstoffer:

- Tabletkerne: copovidon, crospovidon, natriumchlorid, kaliumchlorid, natriumhydrogencarbonat, silica; kolloid vandfri, magnesiumstearat, mikrokrySTALLinsk cellulose (se afsnit 2 "TUKYSA indeholder natrium og kalium").
- Filmovertræk: polyvinylalkohol, titandioxid, macrogol, talcum, gul jernoxid.

Udseende og pakningsstørrelser for TUKYSA

TUKYSA 50 mg filmovertrukne tabletter (tabletter) er runde, gule og præget med "TUC" på den ene side og "50" på den anden side.

TUKYSA 150 mg filmovertrukne tabletter (tabletter) er ovale, gule og præget med "TUC" på den ene side og "150" på den anden side.

TUKYSA leveres i blistere af aluminiumfolie. Hver pakning indeholder:

TUKYSA 50 mg filmovertrukne tabletter

- 88 tabletter (11 blistere med 8 tabletter i hver).

TUKYSA 150 mg filmovertrukne tabletter

- 84 tabletter (21 blistere med 4 tabletter i hver).

Ikke alle pakningsstørrelser er nødvendigvis markedsført.

Indehaver af markedsføringstilladelsen

Pfizer Europe MA EEIG
Boulevard de la Plaine 17
1050 Bruxelles
Belgien

Fremstillere

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

eller

Corden Pharma GmbH
Otto-Hahn-Strasse 1
Plankstadt
Baden-Wuerttemberg
68723
Tyskland

Hvis du ønsker yderligere oplysninger om dette lægemiddel, skal du henvende dig til den lokale repræsentant for indehaveren af markedsføringstilladelsen:

België/Belgique/Belgien
Luxembourg/Luxemburg
Pfizer NV/SA
Tél/Tel: +32 (0)2 554 62 11

България
Пфайзер Люксембург САРЛ, Клон България
Тел.: +359 2 970 4333

Česká republika
Pfizer, spol. s r.o.
Tel: +420 283 004 111

Danmark
Pfizer ApS
Tlf: +45 44 20 11 00

Deutschland
PFIZER PHARMA GmbH
Tel: +49 (0)30 550055-51000

Eesti
Pfizer Luxembourg SARL Eesti filiaal
Tel: +372 666 7500

Ελλάδα
Pfizer Ελλάς Α.Ε.
Τηλ: +30 210 6785800

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

España
Pfizer, S.L.
Tel: +34 91 490 99 00

France
Pfizer
Tél: +33 (0)1 58 07 34 40

Hrvatska
Pfizer Croatia d.o.o.
Tel: +385 1 3908 777

Ireland
Pfizer Healthcare Ireland Unlimited Company
Tel: 1800 633 363 (toll free)
+44 (0)1304 616161

Ísland
Icepharma hf.
Sími: +354 540 8000

Italia
Pfizer S.r.l.
Tel: +39 06 33 18 21

Latvija
Pfizer Luxembourg SARL filiāle Latvijā
Tel: +371 670 35 775

Lietuva
Pfizer Luxembourg SARL filialas Lietuvoje
Tel: +370 5 251 4000

Magyarország
Pfizer Kft.
Tel.: +36 1 488 37 00

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

Nederland
Pfizer bv
Tel: +31 (0)800 63 34 636

Norge
Pfizer AS
Tlf: +47 67 52 61 00

Österreich
Pfizer Corporation Austria Ges.m.b.H.
Tel: +43 (0)1 521 15-0

Polska
Pfizer Polska Sp. z o.o.
Tel.: +48 22 335 61 00

Portugal
Laboratórios Pfizer, Lda.
Tel: +351 21 423 5500

România
Pfizer Romania S.R.L.
Tel: +40 (0) 21 207 28 00

Slovenija
Pfizer Luxembourg SARL
Pfizer, podružnica za svetovanje s področja
farmacevtske dejavnosti, Ljubljana
Tel: +386 (0)1 52 11 400

Slovenská republika
Pfizer Luxembourg SARL, organizačná zložka
Tel: +421 2 3355 5500

Suomi/Finland
Pfizer Oy
Puh/Tel: +358 (0)9 430 040

Κύπρος

Genesis Pharma (Cyprus) Ltd

Τηλ: +357 22 765715

Sverige

Pfizer AB

Tel: +46 (0)8 550 520 00

Denne indlægsseddel blev senest ændret

Du kan finde yderligere oplysninger om dette lægemiddel på Det Europæiske Lægemiddelagenturs hjemmeside: <https://www.ema.europa.eu>