

VIÐAUKI I
SAMANTEKT Á EIGINLEIKUM LYFS

1. HEITI LYFS

TUKYSA 50 mg filmuhúðaðar töflur
TUKYSA 150 mg filmuhúðaðar töflur

2. INNIHALDSLÝSING

TUKYSA 50 mg filmuhúðaðar töflur

Hver filmuhúðuð tafla inniheldur 50 mg af tucatinibi.

TUKYSA 150 mg filmuhúðaðar töflur

Hver filmuhúðuð tafla inniheldur 150 mg af tucatinibi.

Hjálparefni með þekkta verkun

Hver 150 mg filmuhúðuð tafla inniheldur 27,64 mg af natríum og 30,29 mg af kalíum.

300 mg skammtur af TUKYSA inniheldur 55,3 mg af natríum og 60,6 mg af kalíum.

Sjá lista yfir öll hjálparefni í kafla 6.1.

3. LYFJAFORM

Filmuhúðuð tafla (tafla).

TUKYSA 50 mg filmuhúðaðar töflur

Kringlótt, gul, filmuhúðuð tafla, merkt með „TUC“ á annarri hliðinni og „50“ á hinn hliðinni. 50 mg taflan er u.þ.b. 8 mm í þvermál.

TUKYSA 150 mg filmuhúðaðar töflur

Sporöskjulaga, gul, filmuhúðuð tafla, merkt með „TUC“ á annarri hliðinni og „150“ á hinn hliðinni. 150 mg taflan er u.þ.b. 17 mm að lengd og 7 mm á breidd.

4. KLÍNÍSKAR UPPLÝSINGAR

4.1 Ábendingar

TUKYSA er ætlað til notkunar í samsettri meðferð með trastuzúmabi og capecitabíni hjá fullorðnum sjúklingum með HER2-jákvætt brjóstakrabbamein sem er langt gengið, staðbundið (locally advanced) eða með meinvörpum, sem áður hafa fengið að minnsta kosti 2 meðferðaráætlanir gegn HER2.

4.2 Skammtar og lyfjagjöf

Læknir með reynslu af gjöf krabbameinslyfja skal hefja og hafa eftirlit með meðferð með TUKYSA.

Skammtar

Ráðlagður skammtur er 300 mg af tucatinibi (tvær 150 mg töflur) sem tekinn er tvisvar á dag, stöðugt í samsettri meðferð með trastuzúmabi og capecitabíni, í skömmtum sem lýst er í töflu 1. Sjá samantekt á eiginleikum lyfs (SmPC) fyrir frekari upplýsingar um lyfin trastuzúmab og capecitabín sem gefin eru samhliða. Lyfin í meðferðinni má gefa í hvaða röð sem er.

Tafla 1: Ráðlögð skömmtun

Meðferð	Skammtur	Meðferðardagar	Tímasetning miðað við fæðuinntöku
Tucatinib	300 mg til inntöku tvisvar á dag	Samfelld	Með eða án máltíðar
Capecitabín	1.000 mg/m ² til inntöku tvisvar á dag	Dagar 1 til 14 á 21 dags fresti	Innan 30 mínútna eftir máltíð
Trastuzúmab Skömmtun í bláæð Upphafsskammtur Síðari skammtar EÐA Skömmtun undir húð	8 mg/kg í bláæð 6 mg/kg í bláæð 600 mg undir húð	Dagur 1 Á 21 dags fresti Á 21 dags fresti	Á ekki við.

Meðferð með TUKYSA skal haldið áfram fram að sjúkdómsversnun eða óásættanlegum eiturverkunum.

Skammtur sem gleymist

Ef sjúklingur gleymir skammti á hann að taka næsta skammt samkvæmt áætlun.

Skammtaaðlögun

Ráðlagðar skammtabreytingar tucatinibs hjá sjúklingum með aukaverkanir (sjá kafla 4.8) er að finna í töflum 2 og 3. Sjá SmPC fyrir trastuzúmab og capecitabín sem gefin eru samhliða til að fá upplýsingar um skammtabreytingar vegna eiturverkana sem grunur leikur á að sé af völdum þessara meðferða.

Tafla 2: Ráðlögð skammtaminnkun tucatinibs vegna aukaverkana

Skammtastærð	Skammtur tucatinibs
Ráðlagður upphafsskammtur	300 mg tvisvar á dag
Fyrsta skammtaminnkun	250 mg tvisvar á dag
Önnur skammtaminnkun	200 mg tvisvar á dag
Þriðja skammtaminnkun	150 mg tvisvar á dag ¹

1. Hætta skal meðferð með TUKYSA til frambúðar hjá sjúklingum sem þola ekki 150 mg til inntöku tvisvar á dag.

Tafla 3: Ráðlögð skammtabreyting tucatinibs vegna aukaverkana

Aukaverkun	Alvarleiki ¹	Skammtabreyting tucatinibs
Niðurgangur	Stig 1 og 2	Ekki er þörf á skammtabreytingu.
	Stig 3 án meðferðar við niðurgangi	Hefjið eða aukið viðeigandi lækni meðferð. Gerið hlé á meðferð með tucatinibi þar til aukaverkunin hefur gengið til baka $\leq$ stig 1 og haldið síðan áfram gjöf tucatinibs á sama skammtastigi.
	Stig 3 með meðferð við niðurgangi	Hefjið eða aukið viðeigandi lækni meðferð. Gerið hlé á meðferð með tucatinibi þar til aukaverkunin hefur gengið til baka $\leq$ stig 1 og haldið síðan áfram gjöf tucatinibs á næsta skammtastigi fyrir neðan.
	Stig 4	Hættið meðferð með tucatinibi til frambúðar.
Hækkun á ALAT, ASAT eða heildargallrauða ²	Stig 1 gallrauði ($> \text{ULN}$ til $1,5 \times \text{ULN}$)	Ekki er þörf á skammtabreytingu.
	Stig 2 gallrauði ($> 1,5$ til $3 \times \text{ULN}$)	Gerið hlé á meðferð með tucatinibi þar til aukaverkunin hefur gengið til baka $\leq$ stig 1 og haldið síðan áfram gjöf tucatinibs á sama skammtastigi.
	Stig 3 ALAT eða ASAT (> 5 til $20 \times \text{ULN}$) EÐA Stig 3 gallrauði (> 3 til $10 \times \text{ULN}$)	Gerið hlé á meðferð með tucatinibi þar til aukaverkunin hefur gengið til baka $\leq$ stig 1 og haldið síðan áfram gjöf tucatinibs á næsta skammtastigi fyrir neðan.
	Stig 4 ALAT eða ASAT ($> 20 \times \text{ULN}$) EÐA Stig 4 gallrauði ($> 10 \times \text{ULN}$)	Hættið meðferð með tucatinibi til frambúðar.
	ALAT eða ASAT $> 3 \times \text{ULN}$ OG Gallrauði $> 2 \times \text{ULN}$	Hættið meðferð með tucatinibi til frambúðar.
Aðrar aukaverkanir	Stig 1 og 2	Ekki er þörf á skammtabreytingu.
	Stig 3	Gerið hlé á meðferð með tucatinibi þar til aukaverkunin hefur gengið til baka $\leq$ stig 1 og haldið síðan áfram gjöf tucatinibs á næsta skammtastigi fyrir neðan.
	Stig 4	Hættið meðferð með tucatinibi til frambúðar.

1. Flokkað samkvæmt viðmiðum bandarísku krabbameinsstofnunarinnar fyrir aukaverkanir (National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events), útgáfu 4.03
2. Skammstafanir: ULN=efri mörk eðlilegra gilda; ALAT=alanín amínótransferasi; ASAT=aspartat amínótransferasi

Samtímis gjöf með öflugum CYP2C8 hemlum

Forðast skal samhliða notkun með öflugum CYP2C8 hemlum. Ef ekki er hægt að forðast samtímisgjöf með öflugum CYP2C8 hemli skal minnka upphafsskammt tucatinibs í 100 mg til inntöku tvisvar á dag. Eftir að meðferð með öfluga CYP2C8 hemlinum hefur verið stöðvuð í 3 helmingunartíma brotthvarfs, skal hefja á ný gjöf tucatinib skammtsins sem notaður var áður en meðferð með hemlinum var hafin (sjá kafla 4.4 og kafla 4.5). Auka skal eftirlit með eiturverkunum TUKYSA þegar það er gefið með miðlungsöflugum CYP2C8 hemlum.

Sérstakir sjúklingahópar

Aldraðir

Ekki er þörf á skammtaaðlögun hjá sjúklingum ≥ 65 ára (sjá kafla 5.2). Tucatinib hefur ekki verið rannsakað hjá sjúklingum eldri en 80 ára.

Skert nýrnastarfsemi

Ekki er þörf á skammtaaðlögun hjá sjúklingum með vægt, miðlungs eða verulega skerta

nýrnastarfsemi (sjá kafla 5.2).

Skert lifrarstarfsemi

Ekki er þörf á skammtaaðlögun hjá sjúklingum með vægt eða miðlungsskerta lifrarstarfsemi (sjá kafla 5.2). Hjá sjúklingum með verulega skerta lifrarstarfsemi (Child-Pugh C) er mælt með minni upphafsskammti, 200 mg til inntöku tvisvar á dag.

Börn

Ekki hefur verið sýnt fram á öryggi og verkun TUKYSA hjá börnum. Engar upplýsingar liggja fyrir.

Lyfjagiöf

TUKYSA er til inntöku. Töflurnar á að gleypa heilar og ekki má tyggja þær, mylja eða kljúfa áður en þær eru gleypar (sjá kafla 5.2).

TUKYSA á að taka á u.þ.b. 12 klukkustunda fresti, á sama tíma á hverjum degi, með eða án máltíðar. TUKYSA má taka á sama tíma og capecitabín.

4.3 Frábendingar

Ofnæmi fyrir virka efninu eða einhverju hjálparefnanna sem talin eru upp í kafla 6.1.

4.4 Sérstök varnaðarorð og varúðarreglur við notkun

Rannsóknarpróf

Hækkun á ALAT, ASAT og gallrauða

Tilkynnt hefur verið um hækkun á ALAT, ASAT og gallrauða meðan á meðferð með tucatinibi stóð (sjá kafla 4.8). Mæla skal ALAT, ASAT eða heildargallrauða á þriggja vikna fresti eða samkvæmt klíniskum ábendingum. Samkvæmt alvarleika aukaverkunarinnar skal gera hlé á meðferð með tucatinibi og í kjölfarið minnka skammtinn eða hætta meðferð til frambúðar (sjá kafla 4.2).

Hækkun kreatíníns án skertrar nýrnastarfsemi

Vart hefur orðið við hækkun á kreatíníni í sermi (30% meðalhækkun) vegna hemlunar á flutningi kreatíníns um nýrnapiplu, án áhrifa á gaukulsstarfsemi (sjá kafla 4.8). Íhuga má merki á borð við þvagefni í blóði (BUN), cystatín C eða reiknaðan gaukulsíunarhraða (GFR), sem eru ekki byggð á kreatíníni, til að ákvarða hvort nýrnastarfsemi sé skert.

Niðurgangur

Tilkynnt hefur verið um niðurgang, þ.m.t. alvarleg tilvik svo sem vessapurrd, lágþrýsting, bráðan nýrnaskaða og dauðsföll, meðan á meðferð með tucatinibi stóð (sjá kafla 4.8). Ef niðurgangur kemur fyrir skal gefa stemmandi lyf samkvæmt klínískum ábendingum. Við niðurgang af stigi ≥ 3 skal gera hlé á meðferð með tucatinibi og í kjölfarið minnka skammtinn eða hætta meðferð til frambúðar (sjá kafla 4.2). Einnig skal hefja tafarlausa læknismeðferð ef niðurgangur af stigi 2 er viðvarandi samhliða ógleði og/eða uppköstum af stigi ≥ 2 . Framkvæma skal greiningarpróf samkvæmt klínískum ábendingum til að útiloka að niðurgangur af stigi 3 eða 4 eða niðurgangur af hvaða stigi sem er ásamt fylgikvillum, sem gera ástandið erfiðara viðfangs (vessapurrd, hiti, dauðkyrningafæð), sé af völdum sýkingar.

Eiturverkanir á fósturvísi og fóstur

Á grundvelli niðurstaðna úr dýrarannsóknnum og verkunarháttar lyfsins getur tucatinib haft skaðleg áhrif á fóstrið þegar það er gefið á meðgöngu. Í dýrarannsóknnum á æxlun olli tucatinib afbrigðileika

hjá fóstroinu meðan á líffæramyndun stóð þegar það var gefið ungafullum kaninum við útsetningu móður sem var sambærileg klínískri útsetningu við ráðlagðan skammt.

Þungaðar konur skulu fá ráðgjöf um hugsanlega áhættu fyrir fóstrið. Ráðleggja þarf konum á barneignaraldri að nota örugga getnaðarvörn meðan á meðferð stendur og í a.m.k. eina viku eftir síðasta meðferðarskammtinn (sjá kafla 4.6). Einnig þarf að ráðleggja karlkyns sjúklingum sem eiga kvenkyns maka á barneignaraldri að nota örugga getnaðarvörn meðan á meðferðinni stendur og í a.m.k. eina viku eftir síðasta meðferðarskammtinn.

Næm hvarfefni CYP3A

Tucatinib er öflugur CYP3A hemill. Því getur tucatinib haft milliverkanir við lyf sem umbrotna fyrir tilstilli CYP3A, sem getur leitt til aukinnar plasmabéttni hins lyfsins (sjá kafla 4.5). Þegar tucatinib er gefið samhliða öðrum lyfjum, skal lesa SmPC fyrir hitt lyfið hvað varðar ráðleggingar um samtímisgjöf með CYP3A hemlum. Forðist samhliða meðferð tucatinibs með CYP3A hvarfefnum þegar lágmarksbreytingar á þéttni geta leitt til alvarlegra eða lífshættulegra aukaverkana. Ef ekki er hægt að komast hjá samhliða notkun, skal minnka skammt CYP3A hvarfefsins í samræmi við SmPC lyfsins sem gefið er samhliða.

P-gp hvarfefni

Samhliða notkun tucatinibs með P-gp hvarfefni jók plasmabéttni P-gp hvarfefsins, sem getur aukið þær eiturverkanir sem tengjast P-gp hvarfefni. Íhuga skal að minnka skammt P-gp hvarfefsna (þ.m.t. viðkvæmra hvarfefsna í þörmum eins og dabigatrans) í samræmi við SmPC lyfsins sem gefið er samhliða og gefa skal P-gp hvarfefni með varúð þegar lágmarksbreytingar á þéttni geta leitt til alvarlegra eða lífshættulegra eiturverkana.

Öflugir CYP3A/miðlungsöflugir CYP2C8 virkjar

Samhliða notkun tucatinibs og öflugs CYP3A eða miðlungsöflugs CYP2C8 virkja lækkaði þéttni tucatinibs, sem getur dregið úr virkni tucatinibs. Forðast skal samhliða notkun með öflugum CYP3A virkja eða miðlungsöflugum CYP2C8 virkja.

Öflugir/miðlungsöflugir CYP2C8 hemlar

Samhliða notkun tucatinibs og öflugs CYP2C8 hemils jók þéttni tucatinibs, sem getur aukið hættuna á eiturverkunum tucatinibs. Forðast skal samhliða notkun með öflugum CYP2C8 hemlum (sjá kafla 4.2).

Engar klínískar upplýsingar liggja fyrir um áhrif samhliða notkunar miðlungsöflugra CYP2C8 hemla á þéttni tucatinibs. Auka skal eftirlit með eiturverkunum tucatinibs við samhliða notkun með miðlungsöflugum CYP2C8 hemlum.

Upplýsingar um hjálparefni

Lyfið inniheldur 55,3 mg af natríum í hverjum 300 mg skammti. Þetta jafngildir 2,75% af daglegri hámarksinntöku natríums úr fæðu skv. ráðleggingum fyrir fullorðna.

Lyfið inniheldur 60,6 mg af kalíum í hverjum 300 mg skammti. Sjúklingar með skerta nýrnastarfsemi og sjúklingar á kalíumskertu mataræði þurfa að hafa þetta í huga.

4.5 Milliverkanir við önnur lyf og aðrar milliverkanir

Tucatinib umbrotnar fyrst og fremst fyrir tilstilli CYP2C8. Tucatinib gerir CYP3A óvirkt gegnum umbrot og hamlar flutningspróteinum metformíns og kreatíníns í nýrum. Tucatinib er hvarfefni P-gp.

Áhrif annarra lyfja á tucatinib

CYP3A/CYP2C8 virkjar

Klínísk rannsókn á milliverkunum leiddi í ljós að samtímisgjöf á stökum 300 mg skammti af tucatinibi og rifampicíni (öflugum CYP3A og miðlungsöflugum CYP2C8 virkja) olli minnkaðri þéttni tucatinibs (0,6-föld $C_{\max}$ (90% CI: 0,5; 0,8) og 0,5-falt AUC (90% CI: 0,4; 0,6)). Forðast skal samtímisgjöf tucatinibs og öflugra CYP3A eða miðlungsöflugra CYP2C8 virkja eins og rifampicíns, fenýtóíns, jóhannesarjurtar eða karbamazepíns, þar sem það getur valdið minnkaðri virkni tucatinibs (sjá kafla 4.4).

CYP2C8 hemlar

Klínísk rannsókn á lyfjamilliverkunum leiddi í ljós að samtímisgjöf á stökum 300 mg skammti af tucatinibi og gemfibrozíli (öflugum CYP2C8 hemli) olli minnkaðri þéttni tucatinibs (1,6-föld $C_{\max}$ (90% CI: 1,5; 1,8) og 3,0-falt AUC (90% CI: 2,7; 3,5)). Forðast skal samtímisgjöf tucatinibs og öflugra CYP2C8 hemla eins og gemfibrozíls þar sem það getur leitt til aukinnar hættu á eiturverkunum tucatinibs (sjá kafla 4.4).

CYP3A hemlar

Klínísk rannsókn á lyfjamilliverkunum leiddi í ljós að samtímisgjöf á stökum 300 mg skammti af tucatinibi og itraconazóli (öflugum CYP3A hemli) olli aukinni þéttni tucatinibs (1,3-föld $C_{\max}$ (90% CI: 1,2; 1,4) og 1,3-falt AUC (90% CI: 1,3; 1,4)). Ekki er þörf á skammtaaðlögun.

Prótónupumpuhemlar

Samkvæmt klínískum rannsóknum á milliverkunum sem gerðar voru með tucatinibi komu engar milliverkanir fram þegar tucatinib var gefið samhliða ómeprazóli (prótónupumpuhemli). Ekki er þörf á skammtaaðlögun.

Áhrif tucatinibs á önnur lyf

Hvarfefni CYP3A

Tucatinib er öflugur CYP3A hemill. Klínísk rannsókn á milliverkunum leiddi í ljós að samtímisgjöf tucatinibs og midazolams (næmt hvarfefni CYP3A) olli aukinni þéttni midazolams (3,0-föld $C_{\max}$ (90% CI: 2,6; 3,4) og 5,7-falt AUC (90% CI: 5,0; 6,5)). Samtímisgjöf tucatinibs og næmra hvarfefna CYP3A eins og alfentaníls, avanafíls, buspiróns, darifenacíns, darunavírs, ebastíns, everolímus, ibrutíníbs, lomítapíds, lovastatíns, midazolams, naloxególs, saquinavírs, simvastatíns, sirolímus, takrolímus, tipranavírs, triazolams og vardenafíls geta aukið altæka útsetningu þeirra sem getur aukið eiturverkanir sem tengjast hvarfefni CYP3A. Forðast skal samhliða notkun tucatinibs og hvarfefna CYP3A þegar lágmarksbreytingar á þéttni geta leitt til alvarlegra eða lífshættulegra eiturverkana. Ef ekki er hægt að komast hjá samhliða notkun, skal minnka skammt CYP3A hvarfefnisins í samræmi við SmPC lyfsins sem gefið er samhliða.

P-gp hvarfefni

Klínísk rannsókn á milliverkunum leiddi í ljós að samtímisgjöf tucatinibs og digoxíns (næmt P-gp hvarfefni) olli aukinni þéttni digoxíns (2,4-föld $C_{\max}$ (90% CI: 1,9; 2,9) og 1,5-falt AUC (90% CI: 1,3; 1,7)). Samhliða notkun tucatinibs og P-gp hvarfefnis getur aukið plasmabéttni P-gp hvarfefnisins, sem getur aukið eiturverkanirnar sem tengjast P-gp hvarfefninu. Íhuga skal að minnka skammt P-gp hvarfefna (þ.m.t. viðkvæmra hvarfefna í þörmum eins og dabígatrans) í samræmi við SmPC lyfsins sem gefið er samhliða og gefa skal P-gp hvarfefni með varúð þegar lágmarksbreytingar á þéttni geta leitt til alvarlegra eða lífshættulegra eiturverkana (sjá kafla 4.4).

Hvarfefni CYP2C8

Klínísk rannsókn á lyfjamilliverkunum leiddi í ljós að samtímisgjöf tucatinibs og repagliníðs (hvarfefni CYP2C8) olli aukinni þéttni repagliníðs (1,7-föld $C_{\max}$ (90% CI: 1,4; 2,1) og 1,7-falt AUC (90% CI: 1,5; 1,9)). Ekki er þörf á skammtaaðlögun.

Hvarfefni MATE1/2K

Klínísk rannsókn á lyfjamilliverkunum leiddi í ljós að samtímisgjöf tucatinibs og metformíns (hvarfefni MATE1/2-K) olli aukinni þéttni metformíns (1,1-föld C_{max} (90% CI: 1,0; 1,2) og 1,4-falt AUC (90% CI: 1,2; 1,5)). Tucatinib dró úr úthreinsun metformíns um nýru án þess að hafa áhrif á GFR sem mældur var með úthreinsun iohexóls og cystatíni C í sermi. Ekki er þörf á skammtaaðlögun.

Hvarfefni CYP2C9

Samkvæmt klínískum rannsóknum á milliverkunum sem gerðar voru með tucatinibi komu engar milliverkanir fram þegar tucatinib var gefið samhliða tolbutamíði (næmu CYP2C9 hvarfefni). Ekki er þörf á skammtaaðlögun.

4.6 Frjósemi, meðganga og brjóstagjöf

Konur á barneignaraldri/Getnaðarvarnir karla og kvenna

Samkvæmt niðurstöðum úr dýrarannsóknum getur tucatinib haft skaðleg áhrif á meðgönguna og/eða föstur/nýbura ef það er gefið konum á meðgöngu. Ráðleggja skal konum á barneignaraldri að forðast þungun og nota örugga getnaðarvörn meðan á meðferðinni stendur og í að minnsta kosti eina viku eftir að meðferðinni lýkur. Einnig þarf að ráðleggja karlkyns sjúklingum sem eiga kvenkyns maka á barneignaraldri að nota örugga getnaðarvörn meðan á meðferðinni stendur og í a.m.k. eina viku eftir að meðferðinni lýkur (sjá kafla 4.4).

Sjá einnig kafla 4.6 hvað varðar upplýsingar um ávisun trastuzúmabs og capecitabíns.

Meðganga

Engar upplýsingar liggja fyrir um notkun tucatinibs á meðgöngu. Dýrarannsóknir hafa sýnt eiturvekanir á æxlun (sjá kafla 5.3). Ekki má nota TUKYSA á meðgöngu nema meðferð með tucatinibi sé nauðsynleg vegna sjúkdómsástands konunnar. Staðfesta skal þungunarstöðu kvenna á barneignaraldri áður en meðferð með tucatinibi er hafin. Ef sjúklingur verður þungaður meðan á meðferð stendur, þarf að útskýra fyrir honum hugsanlega áhættu fyrir föstrið/nýburann.

Brjóstagjöf

Ekki er þekkt hvort tucatinib/umbrotsefni skiljast út í brjóstamjólki. Ekki er hægt að útiloka hættu fyrir börn sem eru á brjósti. Stöðva á brjóstagjöf meðan á meðferð með TUKYSA stendur. Hefja má brjóstagjöf að nýju einni viku eftir að meðferð lýkur.

Frjósemi

Ekki hafa verið gerðar neinar rannsóknir á frjósemi karla og kvenna. Samkvæmt niðurstöðum úr dýrarannsóknum getur tucatinib skert frjósemi hjá konum á barneignaraldri (sjá kafla 5.3).

4.7 Áhrif á hæfni til aksturs og notkunar véla

TUKYSA hefur engin eða óveruleg áhrif á hæfni til aksturs og notkunar véla. Íhuga skal klínískt ástand sjúklingsins við mat á getu sjúklingsins til að framkvæma verkefni sem krefjast dómgreindar, hreyfifærni eða vitsmunalegrar færni.

4.8 Aukaverkanir

Samantekt á öryggi

Algengustu aukaverkanirnar af stigi 3 og 4 ($\geq 5\%$) sem tilkynnt var um meðan á meðferð stóð voru niðurgangur (13%), hækkað ALAT (6%) og hækkað ASAT (5%).

Alvarlegar aukaverkanir komu fyrir hjá 29% sjúklinga sem fengu meðferð með tucatiní og voru meðal annars niðurgangur (4%), uppköst (3%) og ógleði (2%).

Aukaverkanir sem leiddu til þess að meðferð með TUKYSA var hætt komu fyrir hjá 6% sjúklinga; algengustu aukaverkanirnar sem leiddu til þess að meðferð var hætt voru niðurgangur (1%) og hækkað ALAT (1%). Aukaverkanir sem leiddu til þess að skammtur TUKYSA var minnkaður komu fyrir hjá 23% sjúklinga; algengustu aukaverkanirnar sem leiddu til þess að skammtur var minnkaður voru niðurgangur (6%), hækkað ALAT (5%) og hækkað ASAT (4%).

Tafla yfir aukaverkanir

Gögnin sem tekin eru saman í þessum kafla endurspeglar útsetningu fyrir TUKYSA hjá 431 sjúklingi með staðbundið, langt gengið HER2-jákvætt brjóstakrabbamein sem er óskurðtækt eða með meinvörpum, sem fengu TUKYSA í samsettri meðferð með trastuzúmabí og capecitabíni í tveimur rannsóknum, HER2CLIMB og ONT-380-005 (sjá kafla 5.1). Miðgildi tímalengdar útsetningar fyrir TUKYSA í þessum rannsóknum var 7,4 mánuðir (á bilinu < 0,1; 43,6).

Aukaverkanir sem komu fram meðan á meðferð stóð eru taldar upp í þessum kafla eftir tíðniflokkum. Tíðniflokkar eru skilgreindir sem hér segir: mjög algengar ($\geq 1/10$), algengar ($\geq 1/100$ til $< 1/10$), sjaldgæfar ($\geq 1/1.000$ til $< 1/100$), mjög sjaldgæfar ($\geq 1/10.000$ til $< 1/1.000$), koma örsjaldan fyrir ($< 1/10.000$), tíðni ekki þekkt (ekki hægt að áætla tíðni út frá fyrirbyggjandi gögnum).

Tafla 4: Aukaverkanir

Flokkun eftir líffærum	Tíðni	Aukaverkun
Öndunarfæri, brjósthol og miðmæti	Mjög algengar	Blóðnasir
Meltingarfæri	Mjög algengar	Niðurgangur, ógleði, uppköst, munnbólga ¹
Húð og undirhúð	Mjög algengar	Útbrot ²
Stoðkerfi og bandvefur	Mjög algengar	Liðverkir
Rannsóknaniðurstöður	Mjög algengar	ASAT hækkun, ALAT hækkun, hækkun gallrauða í blóði ³ , þyngdartap

1. Munnbólga á við munnbólgu, verki í munnskoki, sáramyndun í munni, verk í munni, sáramyndun á vörum, tungusviða, blöðrumyndun á tungu, blöðrumyndun á vörum, tilfinningartruflun í munni, sáramyndun á tungu, munngangur
2. Útbrot á við dröfnuörðuútbrot, útbrot, húðbólgu sem líkist þrymlabólum (dermatitis acneiform), roðapöt, dröfnuútbrot, örðuútbrot, graftarbólguútbrot, kláðaútbrot, roðaútbrot, húðflögnun, ofsakláða ofnæmishúðbólgu, roða í lófum, roða á iljum og eiturvekanir á húð
3. Hækkun á gallrauða í blóði á einnig við gallrauðadreyra

Lýsing á völdum aukaverkunum

Hækkun á ALAT, ASAT eða gallrauða

Í HER2CLIMB kom hækkun á ALAT, ASAT eða gallrauða fyrir hjá 41% sjúklinga sem fengu meðferð með tucatiní samhliða trastuzúmabí og capecitabíni. Aukaverkanir af stigi 3 og hærra komu fyrir hjá 9% sjúklinga. Hækkun á ALAT, ASAT eða gallrauða olli því að skammtar voru minnkaðir hjá 9% sjúklinga og meðferð var hætt hjá 1,5% sjúklinga. Miðgildi tímans fram að upphafi hækkunar á ALAT, ASAT eða gallrauða af hvaða stigi sem er var 37 dagar; 84% tilvika gengu til baka og miðgildi tímans þar til bata var náð var 22 dagar. Íhuga skal eftirlit og skammtabreytingu (þ.m.t. stöðvun meðferðar) (sjá kafla 4.4).

Niðurgangur

Í HER2CLIMB kom niðurgangur fyrir hjá 82% sjúklinga sem fengu meðferð með tucatiní samhliða trastuzúmabí og capecitabíni. Tilvik niðurgangs af stigi 3 og hærra komu fyrir hjá 13% sjúklinga. Tveir sjúklingar sem fengu niðurgang af stigi 4 létust í kjölfarið og niðurgangurinn átti þátt í dauða þeirra. Niðurgangur olli því að skammtar voru minnkaðir hjá 6% sjúklinga og meðferð var hætt hjá 1% sjúklinga. Miðgildi tímans fram að upphafi niðurgangs af hvaða stigi sem er var 12 dagar; 81% tilvika niðurgangs gengu til baka og miðgildi tímans þar til bata var náð var 8 dagar. Fyrirbyggjandi notkun

stemmandi lyfja var ekki nauðsynleg. Stemmandi lyf voru notuð í innan við helmingi meðferðarlotanna þar sem tilkynnt var um tilvik niðurgangs. Miðgildi tímalengdar fyrir notkun stemmandi lyfja var 3 dagar í hverri lotu (sjá kafla 4.4).

Hækkun kreatínins án skertrar nýrnastarfsemi

Hækkun kreatínins í sermi hefur komið í ljós hjá sjúklingum sem fengu meðferð með tucatinibi vegna hömlunar á flutningi kreatínins um nýrnapiplur án þess að hafa áhrif á gauklavirkni. Í klínískum rannsóknum kom hækkun á kreatínini í sermi (30% meðalhækkun) fyrir í fyrstu meðferðarlotu með tucatinibi, hélst hækkun en stöðug meðan á meðferð stóð og gekk tilbaka þegar meðferð var hætt.

Sérstakir sjúklingahópar

Aldraðir

Í HER2CLIMB rannsókninni voru 82 sjúklingar sem fengu tucatinib ≥ 65 ára, þar af voru 8 sjúklingar ≥ 75 ára. Tíðni alvarlegra aukaverkana var 34% hjá sjúklingum ≥ 65 ára samanborið við 28% hjá sjúklingum < 65 ára. Of fáir sjúklingar ≥ 75 ára tóku þátt til að hægt væri að meta mun á öryggi.

Tilkynning aukaverkana sem grunur er um að tengist lyfinu

Eftir að lyf hefur fengið markaðsleyfi er mikilvægt að tilkynna aukaverkanir sem grunur er um að tengist því. Þannig er hægt að fylgjast stöðugt með sambandinu milli ávinnings og áhættu af notkun lyfsins. Heilbrigðisstarfsmenn eru hvattir til að tilkynna allar aukaverkanir sem grunur er um að tengist lyfinu samkvæmt fyrirkomulagi sem gildir í hverju landi fyrir sig, sjá [Appendix V](#).

4.9 Ofskömmun

Ekkert sértækt mótefni er til og ávinningur blóðskilunar við meðferð á ofskömmun tucatinibs er ekki þekktur. Í tilviki ofskömmunar á að hætta meðferð með tucatinibi og beita almennum stuðningsaðgerðum.

5. LYFJAFRÆÐILEGAR UPPLÝSINGAR

5.1 Lyfhrif

Flokkun eftir verkun: æxlishefjandi lyf, prótínkínasahemlar, ATC-flokkur: L01EH03

Verkunarháttur

Tucatinib er afturkræfur, öflugur og sértækur týrósin-kínasahemill á HER2. Í prófunum á boðleiðum frumna (cellular signalling) reyndist tucatinib vera > 1.000 -falt sértækara fyrir HER2 samanborið við húðþekjuvaxtarþáttarviðtaka (epidermal growth factor receptor (EGFR)). *In vitro* hamlar tucatinib fosfórun HER2 og HER3, sem veldur hömlun á boðleiðum frumna niður á við sem og á frumufjölgun og örvar frumudauða í HER2-drifnum æxlisfrumum. *In vivo* hamlar tucatinib vexti HER2-drifinna æsla og samsetning tucatinibs og trastuzumabs sýndi aukna virkni gegn æxlum *in vitro* og *in vivo* samanborið við hvort lyfið eitt og sér.

Lyfhrif

Raflífeðlisfræði hjarta

Margir skammtar af tucatinibi 300 mg tvisvar á dag höfðu ekki áhrif á QTc bilið í TQT rannsókn hjá heilbrigðum einstaklingum.

Verkun og öryggi

Verkun tucatinibs í samsettri meðferð með trastuzúmabi og capecitabíni var metin í slembiraðaðri, tvíblindri, alþjóðlegri rannsókn með samanburði við lyfleysu og virkt samanburðarlyf (HER2CLIMB).

Sjúklingar sem tóku þátt voru með óskurðtækt HER2-jákvætt brjóstakrabbamein sem var langt gengið, staðbundið eða með meinvörpum, með eða án meinvarpa í heila, og höfðu áður fengið meðferð með trastuzúmabi, pertuzúmabi og trastuzúmab emtansíni (T-DM1) einu og sér eða í samsettri meðferð sem undirbúningsmeðferð, hjálparlyf eða við meinvörpum. Yfirtjáning eða mögnun á HER2 var staðfest með greiningu á miðlægri rannsóknarstofu.

Sjúklingar með meinvörp í heila, þ.m.t. þeir sem voru með ómeðhöndlaðar eða ágengar vefjaskemmdir, gátu tekið þátt í rannsókninni að því tilskildu að þeir væru taugafræðilega stöðugir og kröfðust ekki tafarlausrar geislunar eða skurðaðgerðar á heila. Sjúklingar sem kröfðust tafarlaus staðbundins inngríps gátu fengið staðbundna meðferð og voru skráðir í rannsóknina að henni lokinni. Rannsóknin tók til sjúklinga með ómeðhöndluð meinvörp í heila og sjúklinga sem höfðu fengið meðferð við meinvörpum í heila sem voru ýmist stöðug eða framsækin frá síðustu geislun eða skurðaðgerð. Sjúklingar voru útilokaðir frá rannsókninni ef þeir fengu altæka barkstera (heildardagskammt sem ≥ 2 mg af dexametasóni eða jafngildu lyfi) til að meðhöndla einkenni meinvarpa í miðtaugakerfinu < 28 dögum fyrir fyrsta skammt af rannsóknarlyfinu. Rannsóknin útilokaði einnig sjúklinga með innanskúmssjúkdóm (e. *leptomeningeal disease*). Sjúklingar sem höfðu áður fengið meðferð með HER2 týrósinkínasahemlum voru útilokaðir að undanskildum sjúklingum sem fengu lapatinib í ≤ 21 dag og meðferðinni hafði verið hætt af öðrum ástæðum en vegna sjúkdómsversnunar eða verulegra eiturverkana. Ekki mátti gefa sjúklingum, sem voru með æxli með jákvæða hormónaviðtaka, lyf með verkun á innkirtla sem samtímis meðferð, önnur en örva gónadótropín-leysiormón (GnRH) sem notuð eru til að bæla starfsemi eggjastokka hjá konum fyrir tíðahvörf.

Alls var 612 sjúklingum slembiraðað 2:1 til að fá tucatinib í samsettri meðferð með trastuzúmabi og capecitabíni (N=410) eða lyfleysu í samsettri meðferð með trastuzúmabi og capecitabí (N=202). Slembiröðun var lagskipt samkvæmt tilvist eða sögu um meinvörp í heila (já *samanborið við nei*), færnistöðu samkvæmt Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) (0 *samanborið við* 1) og svæði (Bandaríkin, Kanada eða aðrir heimshlutar).

Jafnvægi var á lýðfræðilegum þáttum sjúklinga á milli meðferðararma. Miðgildi aldurs var 54 ár (á bilinu 25 til 82); 116 (19%) sjúklingar voru 65 ára eða eldri. 444 sjúklingar voru hvítir (73%) og 607 voru konur (99%). 314 sjúklingar (51%) voru með ECOG færnistöðuna 1 og 298 sjúklingar (49%) voru með ECOG færnistöðuna 0. Sextíu prósent voru með sjúkdóm með jákvæða estrógen- og/eða prógesterónviðtaka, Fjörutíu og átta prósent sjúklinga voru með tilvist eða sögu um meinvörp í heila; af þeim voru 23% með ómeðhöndluð meinvörp í heila, 40% voru með meðhöndluð en stöðug meinvörp í heila og 37% voru með meðhöndluð en framsækin meinvörp í heila samkvæmt röntgenmynd. Að auki voru 49% sjúklinga með meinvörp í lungum, 35% voru með meinvörp í lifur og 14% með meinvörp í húð. Sjúklingar höfðu fengið að miðgildi 4 (á bilinu 2 til 17) fyrri altækar meðferðarlínur og að miðgildi 3 (á bilinu 1 til 14) fyrri altækar meðferðarlínur við meinvörpum. Allir sjúklingar höfðu fengið fyrri meðferðir með trastuzúmabi og trastuzúmab emtansíni og allir nema tveir höfðu áður fengið meðferð með pertuzúmabi.

Tucatinib eða lyfleysa, 300 mg til inntöku tvisvar á dag, var gefið fram að sjúkdómsversnun eða óásættanlegum eiturverkunum. Trastuzúmab var gefið í bláæð sem 8 mg/kg hleðsluskammtur á degi 1 í 1. lotu og síðan var gefinn 6 mg/kg viðhaldsskammtur á fyrsta degi hverrar 21 dags lotu. Annar valkostur fyrir skömmtun trastuzumabs var fastur 600 mg skammtur sem gefinn var undir húð á degi 1 í hverri 21 dags lotu. Capecitabín, 1.000 mg/m² til inntöku tvisvar á dag, var gefið á dögum 1 til 14 í hverri 21 dags lotu.

Aðalendapunkturinn var lifun án sjúkdómsversnunar (PFS) samkvæmt blinduðu óháðu miðlægu mati (BICR) hjá fyrstu 480 slembiröðuðu sjúklingunum. Hjá þessum sjúklingahópi var miðgildistímalengd útsetningar fyrir tucatinibi 7,3 mánuðir (á bilinu $< 0,1$; 35,1) hjá sjúklingum í tucatinib + trastuzúmab + capecitabín arminum samanborið við 4,4 mánuði (á bilinu $< 0,1$; 24,0) af lyfleysu hjá sjúklingum í lyfleysu + trastuzúmab + capecitabín arminum. Svipaður munur á útsetningu kom í ljós fyrir trastuzúmab og capecitabín.

Aukaendapunktur voru metnir hjá öllum slembiröðuðum sjúklingum (N=612) og tóku til heildarlifunar (OS), lifunar án sjúkdómsversnunar hjá sjúklingum með sögu eða tilvist meinvarpa í heila (PFS_{BrainMets}) og staðfesta hlutlæga svörunartíðni (ORR).

Niðurstöður aðalendapunkta og lykilaukaendapunkta voru í samræmi við fyrirfram tilgreinda undirhópa: stöðu hormónaviðtaka, tilvist eða sögu um meinvörp í heila, færnistöðu samkvæmt ECOG og svæði. Lifun án sjúkdómsversnunar (PFS) samkvæmt niðurstöðu rannsóknaraðila var í samræmi við þá sem metin var með blinduðu óháðu miðlægu mati (BICR).

Verkunarniðurstöður úr frumgreiningu eru teknar saman í töflu 5 og á myndum 1 og 2.

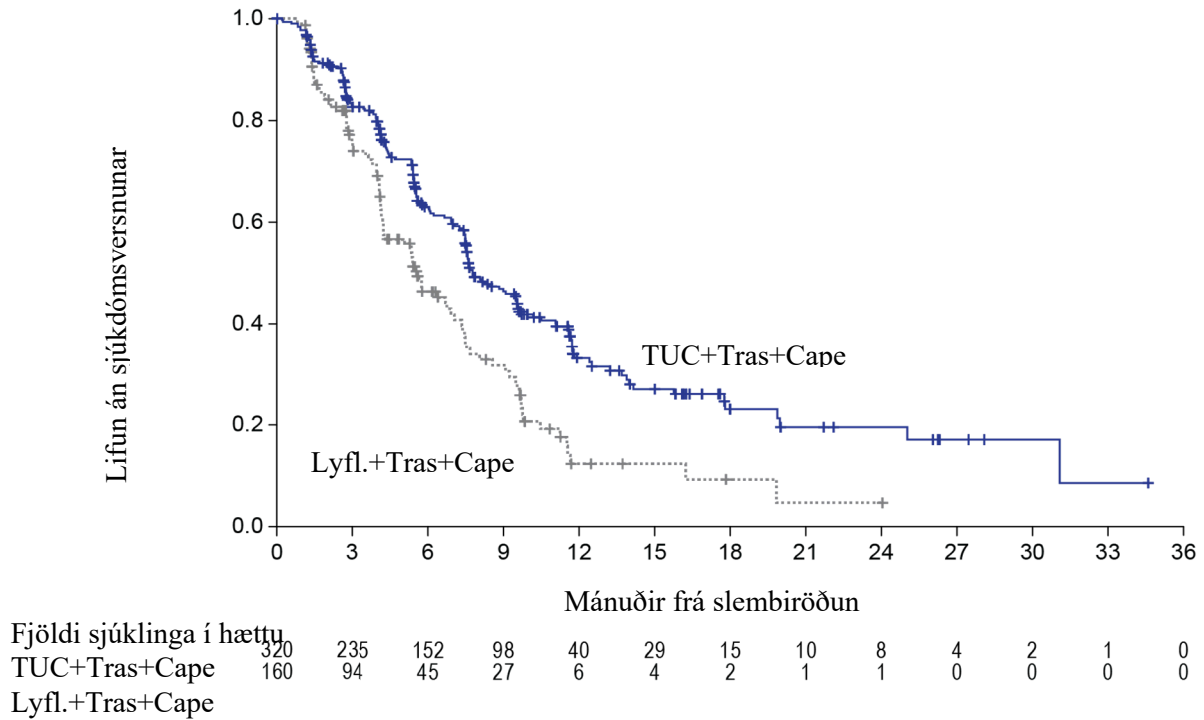
Tafla 5: Verkunarniðurstöður úr HER2CLIMB rannsókninni (frumgreining)

	Tucatinib + Trastuzúmab + Capecitabín	Lyfleysa + Trastuzúmab + Capecitabín
PFS¹	N=320	N=160
Fjöldi tilvika (%)	178 (56)	97 (61)
Áhættuhlutfall (95% CI) ²	0,54 (0,42; 0,71)	
P-gildi ³	< 0,00001	
Miðgildi (mánuðir) (95% CI)	7,8 (7,5; 9,6)	5,6 (4,2; 7,1)
OS	N=410	N=202
Fjöldi dauðsfalla, n (%)	130 (32)	85 (42)
Áhættuhlutfall (95% CI) ²	0,66 (0,50; 0,87)	
P-gildi ³	0,00480	
Miðgildi OS, mánuðir (95% CI)	21,9 (18,3; 31,0)	17,4 (13,6; 19,9)
PFS_{BrainMets}⁴	N=198	N=93
Fjöldi tilvika (%)	106 (53,5)	51 (54,8)
Áhættuhlutfall (95% CI) ²	0,48 (0,34; 0,69)	
P-gildi ³	< 0,00001	
Miðgildi (mánuðir) (95% CI)	7,6 (6,2; 9,5)	5,4 (4,1; 5,7)
Staðfest ORR fyrir sjúklinga með mælanlegan sjúkdóm	N=340	N=171
ORR (95% CI) ⁵	40,6 (35,3; 46,0)	22,8 (16,7; 29,8)
P-gildi ⁶	0,00008	
CR (%)	3 (0,9)	2 (1,2)
PR (%)	135 (39,7)	37 (21,6)
DOR		
Miðgildi DOR í mánuðum (95% CI) ⁷	8,3 (6,2; 9,7)	6,3 (5,8; 8,9)

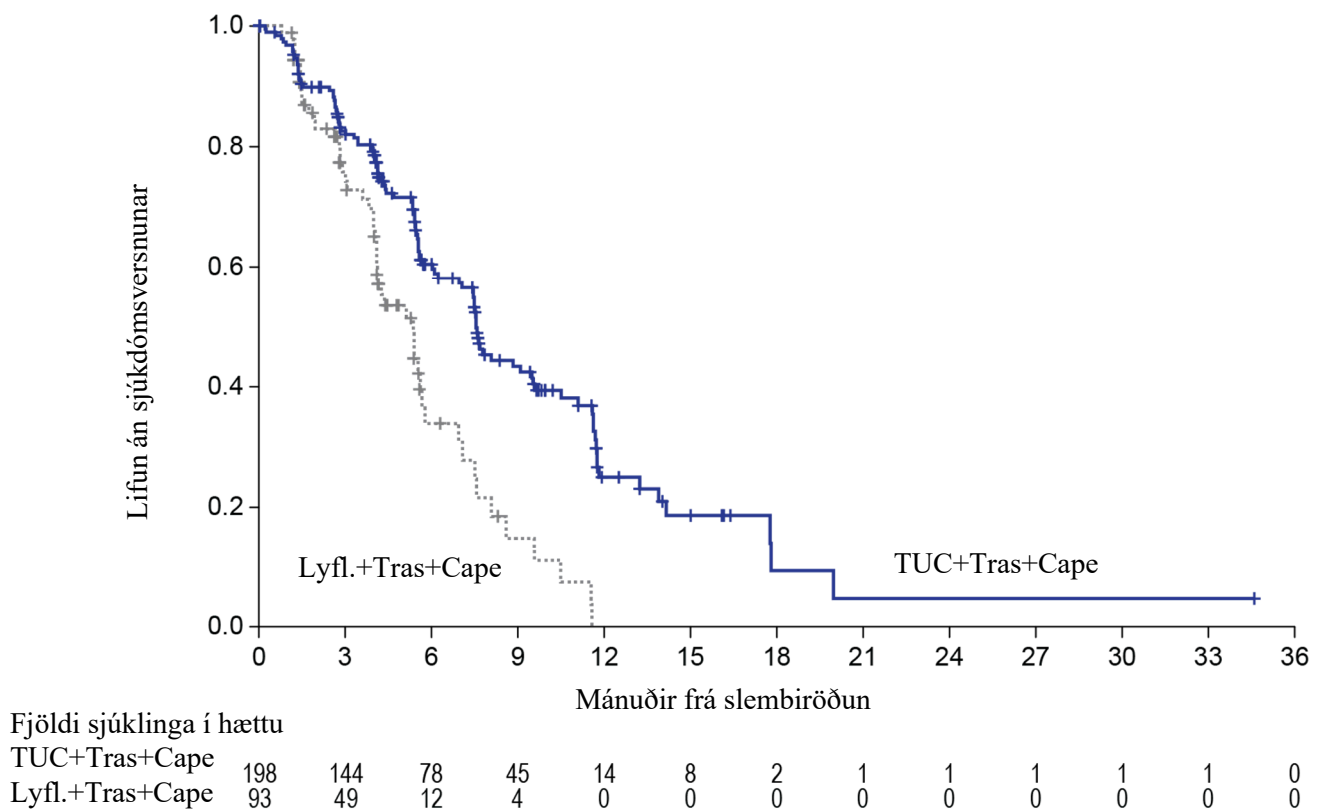
BICR=blindað óháð miðlægt mat; CI=öryggisbil; PFS=lifun án sjúkdómsversnunar; OS=heildarlifun; ORR=hlutlæga svörunartíðni; CR=full svörun; PR=hlutasvörun; DOR= lengd svörunar.

1. Aðalgreiningar á PFS sem gerðar voru hjá fyrstu 480 slembiröðuðum sjúklingunum. PFS byggð á Kaplan-Meier greiningum.
2. Áhættuhlutfall og 95% öryggisbil byggjast á lagskiptu Cox aðhvarfslíkani fyrir hlutfallslega áhættu sem stjórnar fyrir (controlling for) lagskiptingarþáttum (tilvist eða sögu um meinvörp í heila, færnistöðu samkvæmt ECOG (Eastern Cooperative Oncology Group) og heimshluta)
3. Tvíhliða p-gildi samkvæmt endurtekinni slembiröðun sem viðmið fyrir lagskiptingarþáttum
4. Greiningar taka til sjúklinga með sögu eða tilvist meinvarpa í starfsvef heila í upphafi rannsóknað, þ.m.t. markmeinsendir og meinsemdir sem ekki eru markmeinsendir (non-target lesions). Tekur ekki til sjúklinga sem eingöngu eru með meinsemdir í heilabasti.
5. Tvíhliða 95% nákvæmt öryggisbil, reiknað með Clopper-Pearson aðferðinni
6. Cochran-Mantel-Haenszel próf sem viðmið fyrir lagskiptingarþáttum (tilvist eða sögu um meinvörp í heila, færnistöðu samkvæmt ECOG (Eastern Cooperative Oncology Group) og heimshluta)
7. Reiknað með því að nota viðbótar log-log ummyndunaraðferðina

Mynd 1. Kaplan-Meier graf yfir lifun án sjúkdómsversnunar (samkvæmt BICR)



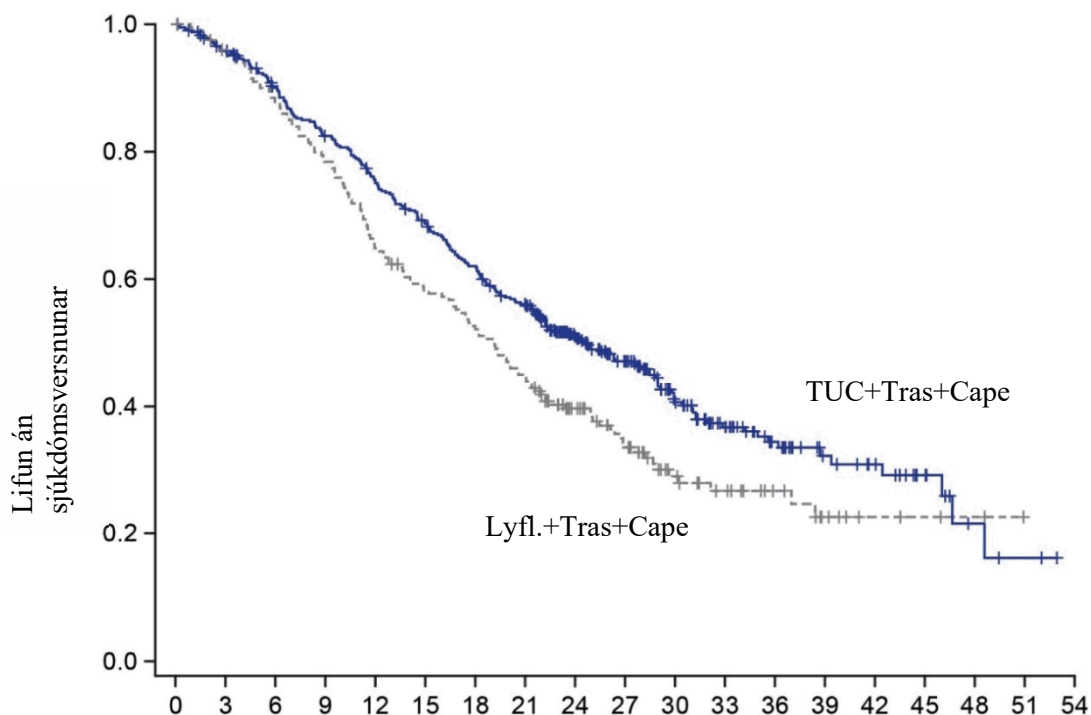
Mynd 2. Kaplan Meier ferlar fyrir heildarlifun (samkvæmt BICR) hjá sjúklingum með meinvörp í heila



Eins og áformað var samkvæmt rannsóknaráætlun, u.þ.b. tveimur árum eftir síðustu slembiröðuðu sjúklingana, var síðasta lifunargreiningin framkvæmd byggð á 370 atvikum sem samsvöruðu miðgildi eftirfylgdar upp á 29,6 mánuði. Miðgildi lifunar var 24,7 mánuðir (95% CI: 21,6, 28,9) fyrir sjúklinga

á tucatinib + trastuzúmb + capecitabín arminum samanborið við 19,2 mánuði (95% CI: 16,4, 21,4) fyrir sjúklinga á lyfleysu + trastuzúmb + capecitabín arminum (HR=0,725; 95% CI: 0,585, 0,898). Lokagreining fyrir heildarlifun án sjúkdómsversnunar kemur fram á mynd 3.

Mynd 3. Kaplan-Meier graf yfir lifun án sjúkdómsversnunar (lokagreining)



Fjöldi sjúklinga í hættu	Mánuðir frá slembiröðun															
TUC+Tras+Cape	410	387	356	325	295	268	241	214	153	122	81	56	38	24	19	11
Lyfl.+Tras+Cape	202	191	174	156	129	114	103	87	63	47	28	21	14	8	4	3

Börn

Lyfjastofnun Evrópu hefur fallið frá kröfu um að lagðar verði fram niðurstöður úr rannsóknum á TUKYSA hjá öllum undirhópum barna við illkynja æxli í brjósti (sjá upplýsingar í kafla 4.2 um notkun handa börnum).

5.2 Lyfjahvörf

Útsetning tucatinibs í plasma (AUC_{inf} og C_{max}) sýndi hlutfallslega aukningu skammta við skammta til inntöku frá 50 til 300 mg (0,17- til 1-faldur ráðlagður skammtur). Tucatinib sýndi 1,7-falda uppsöfnun fyrir AUC og 1,5-falda uppsöfnun fyrir C_{max} eftir gjöf á 300 mg skammti af tucatinibi tvisvar á dag í 14 daga. Tími þar til jafnvægi var náð var u.þ.b. 4 dagar.

Frásög

Eftir stakan 300 mg skammt af tucatinibi til inntöku var miðgildi tímans þar til hámarkspéttni í plasma var náð u.þ.b. 2,0 klukkustundir (á bilinu 1,0 til 4,0 klukkustundir).

Áhrif matar

Eftir gjöf á stökum skammti af tucatinibi handa 11 einstaklingum eftir fituríka máltíð (u.þ.b. 58% fíta, 26% kolvetni og 16% prótein) jókst meðaltal AUC_{inf} 1,5-falt, t_{max} breyttist úr 1,5 klukkustund í 4,0 klst. og C_{max} hélst óbreytt. Áhrif matar á lyfjahvörf tucatinibs skiptu ekki máli klínískt og því má gefa tucatinib án tillits til matar.

Dreifing

Dreifingarrúmmál tucatinibs var u.þ.b. 1670 l hjá heilbrigðum einstaklingum eftir stakan 300 mg skammt. Próteinbinding í plasma var 97,1% við þéttni sem skiptir máli klínískt.

Umbrot

Tucatinib umbrotnar fyrst og fremst fyrir tilstilli CYP2C8 og í minna mæli með CYP3A og aldehyðoxídasa.

In vitro rannsóknir á milliverkunum við lyf
Tucatinib er hvarfefni CYP2C8 og CYP3A.

Tucatinib er afturkræfur hemill á CYP2C8 og CYP3A og tímaháður hemill á CYP3A við klínískt marktæka þéttni.

Tucatinib hefur litla getu til að hamla CYP1A2, CYP2B6, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6 og UGT1A1 við klínískt marktæka þéttni.

Tucatinib er hvarfefni P-gp og BCRP. Tucatinib er ekki hvarfefni OAT1, OAT3, OCT1, OCT2, OATP1B1, OATP1B3, MATE1, MATE2-K og BSEP.

Tucatinib hamlar MATE1/MATE2-K-miðluðum flutningi metformíns og OCT2/MATE1-miðluðum flutningi kreatíníns. Aukning kreatíníns í sermi sem kom fram í klínískum rannsóknum á tucatinibi er vegna hömlunar á seytingu kreatíníns í píplum með OCT2 og MATE1.

Brotthvarf

Eftir stakan 300 mg skammt til inntöku er tucatinib hreinsað úr plasma með margfeldismeðaltali helmingunartíma sem nemur u.þ.b. 8,5 klukkustundum og úthreinsun sem nemur 148 l/klst. hjá heilbrigðum einstaklingum.

Útskilnaður

Tucatinib skilst fyrst og fremst út í gegnum lifur og gall og skilst ekki að merkjanlegu leyti út um nýru. Eftir stakan 300 mg skammt af ¹⁴C-tucatinibi til inntöku kom u.þ.b. 85,8% af geislamerкта heildarskammtinum fram í hægðum (15,9% af gefnum skammti sem óbreytt tucatinib) og 4,1% í þvagi með heildarendurheimt sem nam 89,9% innan við 312 klukkustundum eftir skammt. Í plasma var u.þ.b. 75,6% af geislavirkninni í plasma óbreytt, 19% var rakin til greindra umbrotsefna og um það bil 5% var óskilgreind.

Sérstakir sjúklingahópar

Á grundvelli þýðisgreiningar lyfjahvarfa samkvæmt lýðfræðilegum eiginleikum hafði aldur (< 65 ára (N=211); ≥ 65 ára (N=27)), albúmín (25,0 til 52,0 g/l), úthreinsun kreatíníns (CL_{cr} 60 til 89 ml/mín. (N=89); CL_{cr} 30 til 59 ml/mín. (N=5)), líkamsþyngd (40,7 til 138,0 kg) og kynþáttur (hvítir (N=168), svartir (N=53) eða asískir (N=10)) ekki áhrif á útsetningu fyrir tucatinibi sem skiptu máli klínískt. Engar upplýsingar liggja fyrir um sjúklinga með verulega skerta nýrnastarfsemi.

Skert nýrnastarfsemi

Lyfjahlvörf tucatinibs hafa ekki verið metin í sérstakri rannsókn á skerti nýrnastarfsemi.

Skert lifrastarfsemi

Væg (Child-Pugh A) og miðlungsmikil (Child-Pugh B) skerðing á lifrastarfsemi hafði engin áhrif á útsetningu tucatinibs sem skiptu máli klínískt. AUC_{inf} tucatinibs jókst 1,6-falt hjá einstaklingum með verulega skerta lifrastarfsemi (Child-Pugh C) samanborið við einstaklinga með eðlilega

lifrarstarfsemi. Engar upplýsingar liggja fyrir um sjúklinga með brjóstakrabbamein sem eru með verulega skerta lifrarstarfsemi.

5.3 Forklínískar upplýsingar

Rannsóknir á krabbameinsvaldandi áhrifum hafa ekki verið gerðar með tucatinibi.

Tucatinib var hvorki litningaskemmandi né stökkbreytandi í hefðbundnum prófunum fyrir eiturverkanir á erfðaeftni.

Í rannsóknum á eiturverkunum eftir endurtekna skammta hjá rottum kom í ljós fækkun á gulbúum/gulbúsblöðrum, fjölgun millivefsfrumna í eggjastökkum, rýrnun legs og slímmyndun í leggöngum við skammta sem voru ≥ 6 mg/kg/dag og gefnir tvisvar á dag, sem jafngildir 0,09-faldri útsetningu hjá mönnum byggt á AUC₀₋₁₂ við ráðlagðan skammt. Engin vefjafræðileg áhrif á æxlunarfæri karl- eða kvendýra hjá krabbaloðöpum (cynomolgus monkeys) eða á æxlunarfæri karldýra hjá rottum komu í ljós við skammta sem leiddu til útsetningar sem nam allt að 8-faldri (hjá öpum) eða 13-faldri (hjá rottum) útsetningu hjá mönnum í ráðlögðum skammti byggt á AUC₀₋₁₂.

Rannsóknir á þroska fósturvísis og fósturs voru gerðar á kaninum og rottum. Hjá ungafullum kaninum kom í ljós aukin fósturvísun, minnkað hlutfall lifandi fóstura og vansköpun í beinum og innnyflum hjá fósturum við ≥ 90 mg/kg/dag, í þessum skammti er útsetning hjá móður jafngild útsetningu hjá mönnum í ráðlögðum skammti byggt á AUC. Hjá þunguðum rottum kom í ljós minnkuð líkamspýngd hjá móður og aukin líkamspýngd í skömmum sem voru ≥ 90 mg/kg/dag. Áhrif af þýngdartapi og seinkuð beinmyndun komu í ljós hjá fósturum við ≥ 120 mg/kg/dag; í þessum skammti er útsetning móður u.þ.b. 6-falt hærri en útsetning hjá mönnum í ráðlögðum skammti byggt á AUC.

6. LYFJAGERÐARFRÆÐILEGAR UPPLÝSINGAR

6.1 Hjálparefni

Töflukjarni

Kópóvídón (E1208)
Krospóvídón (E1202)
Natríumklóríð
Kalíumklóríð (E508)
Natríumvetniskarbónöt (E500)
Vatnsfrí kísilkvoða (E551)
Magnesíumsterat
Örkristallaður sellulósi

Filmuhúð

Pólý(vínýlalkóhól) (E1203)
Títandíoxíð (E171)
Makrógól 4000 (E1521)
Talkúm (E553b)
Gult járnnoxíð (E172)

6.2 Ósamrýmanleiki

Á ekki við.

6.3 Geymsluþol

3 ár.

6.4 Sérstakar varúðarreglur við geymslu

Engin sérstök fyrirmæli eru um geymsluaðstæður lyfsins.

6.5 Gerð fláts og innihald

OPA/ÁL/PVC þynna innsigluð með álpappír.

TUKYSA 50 mg filmuhúðaðar töflur

Hver askja inniheldur 88 filmuhúðaðar töflur (11 þynnur, hver með 8 töflum).

TUKYSA 150 mg filmuhúðaðar töflur

Hver askja inniheldur 84 filmuhúðaðar töflur (21 þynna, hver með 4 töflum).

Ekki er víst að allar pakkningastærðir séu markaðssettar.

6.6 Sérstakar varúðarráðstafanir við förgun

Farga skal öllum lyfjaleifum og/eða úrgangi í samræmi við gildandi reglur.

7. MARKAÐSLEYFISHAFI

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

8. MARKAÐSLEYFISNÚMER

TUKYSA 50 mg filmuhúðaðar töflur: EU/1/20/1526/001
TUKYSA 150 mg filmuhúðaðar töflur: EU/1/20/1526/002

9. DAGSETNING FYRSTU ÚTGÁFU MARKAÐSLEYFIS / ENDURNÝJUNAR MARKAÐSLEYFIS

Dagsetning fyrstu útgáfu markaðsleyfis: 11. febrúar 2021
Nýjasta dagsetning endurnýjunar markaðsleyfis: 17. september 2025

10. DAGSETNING ENDURSKOÐUNAR TEXTANS

Ítarlegar upplýsingar um lyfið eru birtar á vef Lyfjastofnunar Evrópu <https://www.ema.europa.eu>.

VIÐAUKI II

- A. FRAMLEIÐENDUR SEM ERU ÁBYRGIR FYRIR
LOKASAMÞYKKT**
- B. FORSENDUR FYRIR, EÐA TAKMARKANIR Á, AFGREIÐSLU
OG NOTKUN**
- C. AÐRAR FORSENDUR OG SKILYRÐI MARKAÐSLEYFIS**
- D. FORSENDUR EÐA TAKMARKANIR ER VARÐA ÖRYGGI
OG VERKUN VIÐ NOTKUN LYFSINS**

A. FRAMLEIÐENDUR SEM ERU ÁBYRGIR FYRIR LOKASAMÞYKKT

Heiti og heimilisfang framleiðenda sem eru ábyrgir fyrir lokasamþykkt

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

Eða

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

Heiti og heimilisfang framleiðenda sem er ábyrgur fyrir lokasamþykkt viðkomandi lotu skal koma fram í prentuðum fylgiseðli.

B. FORSENDUR FYRIR, EÐA TAKMARKANIR Á, AFGREIÐSLU OG NOTKUN

Ávísun lyfsins er háð sérstökum takmörkunum (sjá viðauka I: Samantekt á eiginleikum lyfs, kafla 4.2).

C. AÐRAR FORSENDUR OG SKILYRÐI MARKAÐSLEYFIS

• Samantektir um öryggi lyfsins (PSUR)

Skilyrði um hvernig leggja skal fram samantektir um öryggi lyfsins koma fram í lista yfir viðmiðunardagsetningar Evrópusambandsins (EURD lista) sem gerð er krafa um í grein 107c(7) í tilskipun 2001/83/EB og öllum síðari uppfærslum sem birtar eru í evrópsku lyfjavefgáttinni.

D. FORSENDUR EÐA TAKMARKANIR ER VARÐA ÖRYGGI OG VERKUN VIÐ NOTKUN LYFSINS

• Áætlun um áhættustjórnun

Markaðsleyfishafi skal sinna lyfjagátaraðgerðum sem krafist er, sem og öðrum ráðstöfunum eins og fram kemur í áætlun um áhættustjórnun í kafla 1.8.2 í markaðsleyfinu og öllum uppfærslum á áætlun um áhættustjórnun sem ákveðnar verða.

Leggja skal fram uppfærða áætlun um áhættustjórnun:

- Að beiðni Lyfjastofnunar Evrópu.
- Þegar áhættustjórnunarkerfinu er breytt, sérstaklega ef það gerist í kjölfar þess að nýjar upplýsingar berast sem geta leitt til mikilvægra breytinga á hlutfalli ávinnings/áhættu eða vegna þess að mikilvægur áfangi (tengdur lyfjagát eða lágmörkun áhættu) næst.

VIÐAUKI III

ÁLETRANIR OG FYLGISEDILL

A. ÁLETRANIR

UPPLÝSINGAR SEM EIGA AÐ KOMA FRAM Á YTRI UMBÚÐUM**ASKJA****1. HEITI LYFS**

TUKYSA 50 mg filmuhúðaðar töflur
tucatinib

2. VIRK(T) EFNI

Hver filmuhúðuð tafla inniheldur 50 mg af tucatinibi.

3. HJÁLPAREFNI

Inniheldur natríum og kalíum. Lesið fylgiseðilinn fyrir notkun.

4. LYFJAFORM OG INNIHALD

Filmuhúðaðar töflur

88 filmuhúðaðar töflur.

5. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF OG ÍKOMULEIÐ(IR)

Lesið fylgiseðilinn fyrir notkun.
Til inntöku.

6. SÉRSTÖK VARNADARORÐ UM AÐ LYFIÐ SKULI GEYMT ÞAR SEM BÖRN HVORKI NÁ TIL NÉ SJÁ

Geymið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

7. ÖNNUR SÉRSTÖK VARNADARORÐ, EF MEÐ ÞARF**8. FYRNINGARDAGSETNING**

EXP

9. SÉRSTÖK GEYMSLUSKILYRÐI

Engin sérstök fyrirmæli eru um geymsluaðstæður lyfsins.

10. SÉRSTAKAR VARÚÐARRÁÐSTAFANIR VIÐ FÖRGUN LYFJALEIFA EÐA ÚRGANGS VEGNA LYFSINS ÞAR SEM VIÐ Á

11. NAFN OG HEIMILISFANG MARKAÐSLEYFISHAFA

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

12. MARKAÐSLEYFISNÚMER

EU/1/20/1526/001

13. LOTUNÚMER

Lot

14. AFGREIÐSLUTILHÖGUN**15. NOTKUNARLEIÐBEININGAR****16. UPPLÝSINGAR MEÐ BLINDRALETRI**

TUKYSA 50 mg

17. EINKVÆMT AUÐKENNI – TVÍVÍTT STRIKAMERKI

Á pakkningunni er tvívítt strikamerki með einkvæmu auðkenni.

18. EINKVÆMT AUÐKENNI – UPPLÝSINGAR SEM FÓLK GETUR LESIÐ

PC
SN
NN

LÁGMARKS UPPLÝSINGAR SEM SKULU KOMA FRAM Á ÞYNNUM EÐA STRIMLUM ÞYNNA

1. HEITI LYFS

TUKYSA 50 mg töflur
tucatinib

2. NAFN MARKAÐSLEYFISHAFA

Pfizer Europe MA EEIG (sem lógó markaðsleyfishafa)

3. FYRNINGARDAGSETNING

EXP

4. LOTUNÚMER

Lot

5. ANNAD

UPPLÝSINGAR SEM EIGA AÐ KOMA FRAM Á YTRI UMBÚÐUM**ASKJA****1. HEITI LYFS**

TUKYSA 150 mg filmuhúðaðar töflur
tucatinib

2. VIRK(T) EFNI

Hver filmuhúðuð tafla inniheldur 150 mg af tucatinibi.

3. HJÁLPAEFNI

Inniheldur natríum og kalíum. Lesið fylgiseðilinn fyrir notkun.

4. LYFJAFORM OG INNIHALD

Filmuhúðaðar töflur

84 filmuhúðaðar töflur.

5. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF OG ÍKOMULEIÐ(IR)

Lesið fylgiseðilinn fyrir notkun.
Til inntöku.

**6. SÉRSTÖK VARNADARORÐ UM AÐ LYFIÐ SKULI GEYMT ÞAR SEM BÖRN
HVORKI NÁ TIL NÉ SJÁ**

Geymið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

7. ÖNNUR SÉRSTÖK VARNADARORÐ, EF MEÐ ÞARF**8. FYRNINGARDAGSETNING**

EXP

9. SÉRSTÖK GEYMSLUSKILYRÐI

Engin sérstök fyrirmæli eru um geymsluaðstæður lyfsins.

**10. SÉRSTAKAR VARÚÐARRÁÐSTAFANIR VIÐ FÖRGUN LYFJALEIFA EÐA
ÚRGANGS VEGNA LYFSINS ÞAR SEM VIÐ Á**

11. NAFN OG HEIMILISFANG MARKAÐSLEYFISHAFA

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

12. MARKAÐSLEYFISNÚMER

EU/1/20/1526/002

13. LOTUNÚMER

Lot

14. AFGREIÐSLUTILHÖGUN**15. NOTKUNARLEIÐBEININGAR****16. UPPLÝSINGAR MEÐ BLINDRALETRI**

TUKYSA 150 mg

17. EINKVÆMT AUÐKENNI – TVÍVÍTT STRIKAMERKI

Á pakkningunni er tvívítt strikamerki með einkvæmu auðkenni.

18. EINKVÆMT AUÐKENNI – UPPLÝSINGAR SEM FÓLK GETUR LESIÐ

PC
SN
NN

LÁGMARKS UPPLÝSINGAR SEM SKULU KOMA FRAM Á ÞYNNUM EÐA STRIMLUM ÞYNNA

1. HEITI LYFS

TUKYSA 150 mg töflur
tucatinib

2. NAFN MARKAÐSLEYFISHAFA

Pfizer Europe MA EEIG (sem lógó markaðsleyfishafa)

3. FYRNINGARDAGSETNING

EXP

4. LOTUNÚMER

Lot

5. ANNAD

B. FYLGISEÐILL

Fylgiseðill: Upplýsingar fyrir sjúkling

TUKYSA 50 mg filmuhúðaðar töflur TUKYSA 150 mg filmuhúðaðar töflur tucatinib

Lesið allan fylgiseðilinn vandlega áður en byrjað er að nota lyfið. Í honum eru mikilvægar upplýsingar.

- Geymið fylgiseðilinn. Nauðsynlegt getur verið að lesa hann síðar.
- Leitið til læknisins eða lyfjafræðings ef þörf er á frekari upplýsingum.
- Þessu lyfi hefur verið ávísað til persónulegra nota. Ekki má gefa það öðrum. Það getur valdið þeim skaða, jafnvel þótt um sömu sjúkdómseinkenni sé að ræða.
- Látið lækinn eða lyfjafræðing vita um allar aukaverkanir. Þetta gildir einnig um aukaverkanir sem ekki er minnst á í þessum fylgiseðli. Sjá kafla 4.

Í fylgiseðlinum eru eftirfarandi kaflar:

1. Upplýsingar um TUKYSA og við hverju það er notað
2. Áður en byrjað er að nota TUKYSA
3. Hvernig nota á TUKYSA
4. Hugsanlegar aukaverkanir
5. Hvernig geyma á TUKYSA
6. Pakkningar og aðrar upplýsingar

1. Upplýsingar um TUKYSA og við hverju það er notað

Upplýsingar um TUKYSA

TUKYSA er lyf við brjóstakrabbameini. Það inniheldur virka efnið tucatinib sem tilheyrir lyfjaflokki sem kallast próteínkinasahemlar sem koma í veg fyrir vöxt tiltekinna tegunda af krabbameinsfrumum í líkamanum.

Við hverju TUKYSA er notað

TUKYSA er notað handa fullorðum með brjóstakrabbamein sem:

- Er með viðtaka (marksvæði) á krabbameinsfrumunum sem kallast manna húðþekjuvaxtarþáttarviðtaki 2 (human epidermal growth factor receptor 2, HER2) (HER2-jákvætt brjóstakrabbamein).
- hefur dreift sér út fyrir upprunalega æxlið eða í önnur líffæri eins og heilann og ekki er hægt að fjarlægja með skurðaðgerð
- hefur áður verið meðhöndlað með tilteknum öðrum meðferðum við brjóstakrabbameini

TUKYSA er tekið samhliða tveimur öðrum krabbameinslyfjum sem kallast **trastuzúmab** og **capecitabín**. Sérstakir fylgiseðlar eru fáanlegir fyrir þessu lyf. **Biddu lækinn** að segja þér frá þeim.

Hvernig TUKYSA virkar

TUKYSA virkar með því að blokka HER2 viðtaka á krabbameinsfrumum. HER2 gefur frá sér merki sem geta auðveldað krabbameininu að vaxa og með því að hindra það má hægja á eða stöðva vöxt krabbameinsfrumna eða drepa þær alveg.

2. Áður en byrjað er að nota TUKYSA

Ekki má nota TUKYSA

- ef um er að ræða ofnæmi fyrir tucatinibi eða einhverju öðru innihaldsefni lyfsins (talin upp í kafla 6)

Varnaðarorð og varúðarreglur

- Leitaðu ráða hjá læknum áður en TUKYSA er notað ef þú ert með lifrarkvilla. Meðan á meðferðinni stendur mun læknirinn gera próf til að kanna hvort lifrin starfi rétt.
- TUKYSA getur valdið verulegum niðurgangi. Leitaðu tafarlaust ráða hjá læknum við fyrstu merki um niðurgang (lausar hægðir) og ef niðurgangurinn er viðvarandi ásamt ógleði og/eða uppköstum.
- TUKYSA gæti valdið ófæddu barni skaða þegar það er tekið af þungaðri konu. Leitaðu ráða hjá læknum áður en þú tekur TUKYSA við grun um þungun eða ef þungun er fyrirhuguð. Sjá kaflann „Meðganga og brjóstagjöf“ hér fyrir neðan.

Börn og unglingar

TUKYSA er ekki ætlað börnum eða unglingum yngri en 18 ára. Öryggi og verkun TUKYSA hefur ekki verið rannsökuð hjá þessum aldurshópi.

Notkun annarra lyfja samhliða TUKYSA

Látið lækinn eða lyfjafræðing vita um öll önnur lyf sem eru notuð, hafa nýlega verið notuð eða kynnu að verða notuð.

Sum lyf geta haft áhrif á verkun TUKYSA eða TUKYSA getur haft áhrif á verkun þeirra. Þetta á við um tiltekin lyf í eftirfarandi hópum:

- jóhannesarjurt - náttúruafurð sem notuð er til að meðhöndla þunglyndi
- itrakónazól, ketókónazól, vórikónazól, posakónazól - notuð til meðhöndla sveppasýkingar
- rifampisín - notað til að meðhöndla bakteríusýkingar,
- darunavír, saquinavír, tipranavír - notuð til að meðhöndla HIV
- fenýtóín, karbamazepín - notað til að meðhöndla flogaveiki eða sársaukafullt ástand í andliti sem kallast þrenndartaugarverkur eða til að stjórna alvarlegri lyndisröskun þegar önnur lyf virka ekki
- buspírón – notað til að meðhöndla tiltekna geðsjúkdóma
- sirolimus, tacrolimus - notuð eru til að stjórna ónæmissvörun líkamans eftir ígræðslu
- digoxín - notað til að meðhöndla hjartavandamál
- lomitapíð, lovastatín - notuð til að meðhöndla óeðlilegt magn kólesteróls
- alfentaníl - notað til að draga úr verkjum
- avanafil, vardenafil - notað til að meðhöndla rístruflanir
- darifenacín - notað er til að meðhöndla þvagleka
- midazolam, triazolam - notuð eru til að meðhöndla flog, kvíðasjúkdóma, ofsahræðslu, æsing og svefnleysi
- repagliníð - notað til að meðhöndla sykursýki af tegund 2
- ebastín – andhistamín sem notað er til að meðhöndla árstíðabundið ofnæmiskvef og nef- og tárubólgu
- everolimus, ibrutiníb - notað til að meðhöndla tiltekin krabbamein
- naloxegól - notað til að meðhöndla hægðatregðu

Meðganga og brjóstagjöf

TUKYSA getur haft skaðleg áhrif á ófætt barn ef það er tekið af þungaðri konu. Læknirinn mun gera þungunarpróf áður en þú byrjar að taka TUKYSA.

- **Við meðgöngu, grun um þungun eða ef þungun er fyrirhuguð skal leita ráða hjá læknum áður en lyfið er notað.** Læknirinn mun meta hugsanlegan ávinning fyrir þig gegn áhættunni fyrir ófædda barnið.
- **Notaðu örugga getnaðarvörn** til að forðast þungun á meðan þú tekur TUKYSA og í að minnsta kosti eina viku eftir síðasta skammtinn.
- **Ef þú ert karlmaður og átt kvenkyns maka á barneignaraldri, þarftu að nota örugga getnaðarvörn** til að forðast þungun meðan á meðferð með TUKYSA stendur og í a.m.k. einn mánuð eftir síðasta skammtinn.

- **Láttu lækinn vita** ef þú verður þunguð meðan á meðferð með TUKYSA stendur. Læknirinn mun meta hugsanlegan ávinning fyrir þig af áframhaldandi meðferð með lyfinu og áhættuna fyrir ófædda barnið.

Ekki er þekkt hvort TUKYSA berst í brjóstamjólk.

- Við brjóstagjöf eða ef brjóstagjöf er fyrirhuguð skal leita ráða hjá læknum áður en lyfið er notað. Ekki má hafa barn á brjósti meðan á meðferð með TUKYSA stendur og í að minnsta kosti eina viku eftir síðasta skammtinn. Leitið ráða hjá læknum varðandi bestu leiðina við að gefa barninu fæðu meðan á meðferðinni stendur.

Leitið ráða hjá læknum eða lyfjafræðingi áður en TUKYSA er notað ef spurningar vakna.

Akstur og notkun véla

Ekki er búist við að TUKYSA hafi áhrif á hæfni þína til aksturs eða stjórnunar véla. Hins vegar berðu ábyrgð á því að meta hvort þú sért fær um að aka vélknúnum ökutækjum eða framkvæma önnur verkefni sem krefjast aukinnar einbeitingar.

TUKYSA inniheldur natríum og kalíum

Lyfið inniheldur 55,3 mg af natríum (aðalefnið í matarsalti) í hverjum 300 mg skammti. Þetta jafngildir 2,75% af daglegri hámarksinntöku natríums úr fæðu skv. ráðleggingum fyrir fullorðna.

Lyfið inniheldur 60,6 mg af kalíum í hverjum 300 mg skammti. Sjúklingar með skerta nýrnastarfsemi og sjúklingar á kalíumskertu mataræði þurfa að hafa þetta í huga.

3. Hvernig nota á TUKYSA

Notið lyfið alltaf eins og læknirinn eða lyfjafræðingur hefur sagt til um. Ef ekki er ljóst hvernig nota á lyfið skal leita upplýsinga hjá læknum eða lyfjafræðingi.

Skammtur

Ráðlagður skammtur er 300 mg (tvær 150 mg töflur) til inntöku tvisvar á dag.

Læknirinn gæti breytt skammtinum af TUKYSA ef þú finnur fyrir tilteknum aukaverkunum. Læknirinn gæti ávísað 50 mg töflum til þess að geta gefið minni skammt.

Lyfjagjöf

TUKYSA má taka með mat eða á milli máltíða.

- Gleypu töflurnar heilar, hverja á eftir annarri. Ekki tryggja eða mylja töfluna til að tryggja að virka innihaldsefnið sé losað eins og til er ætlast.
- Taktu hvern skammt með u.þ.b. 12 klukkustunda millibili á sama tíma á hverjum degi.
- Ekki taka aukaskammt ef þú kastar upp eftir að hafa tekið TUKYSA, heldur skaltu taka næsta áætlaða skammt.

Á meðan TUKYSA er notað

- Læknirinn gæti ráðlagt þér að minnka skammtinn eða hætta meðferðinni tímabundið, en það fer eftir aukaverkunum sem þú færð.
- Læknirinn mun einnig kanna lifrarstarfsemina meðan á meðferð með TUKYSA stendur.

Ef notaður er stærri skammtur en mælt er fyrir um

Leitið tafarlaust ráða hjá læknum eða lyfjafræðingi. Ef mögulegt er skal sýna þeim pakkninguna.

Ef gleymist að taka TUKYSA

Ekki á að tvöfalda skammt til að bæta upp skammt sem gleymst hefur að taka. Takið næsta skammt á fyrirhuguðum tíma.

Ef hætt er að nota TUKYSA

TUKYSA er ætlað til langtíma meðferðar og taka á lyfið með samfelldum hætti. **Ekki má hætta að taka TUKYSA án þess að ræða fyrst við lækinn.**

4. Hugsanlegar aukaverkanir

Eins og við á um öll lyf getur þetta lyf valdið aukaverkunum en það gerist þó ekki hjá öllum. Eftirfarandi aukaverkanir geta komið fyrir við notkun á lyfinu:

Mjög algengar (getur komið fyrir hjá fleiri en 1 af hverjum 10 einstaklingum):

- niðurgangur;
- ógleði;
- uppköst;
- særindi í munni, bólga í munni, munnsár;
- lifrarkvillar sem geta valdið kláða, gulnun augna og húðar, dökku þvagi og verkjum eða óþægindum í hægri megin í efri hluta kviðar;
- útbrot;
- liðverkir;
- þyngdartap;
- blóðnasir.

Láttu lækinn eða lyfjafræðing vita ef þú tekur eftir einhverjum aukaverkunum.

Tilkynning aukaverkana

Látið lækinn eða lyfjafræðing vita um allar aukaverkanir. Þetta gildir einnig um aukaverkanir sem ekki er minnst á í þessum fylgiseðli. Einnig er hægt að tilkynna aukaverkanir beint **samkvæmt fyrirkomulagi sem gildir í hverju landi fyrir sig**, sjá [Appendix V](#). Með því að tilkynna aukaverkanir er hægt að hjálpa til við að auka upplýsingar um öryggi lyfsins.

5. Hvernig geyma á TUKYSA

Geymið lyfið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

Ekki skal nota lyfið eftir fyrningardagsetningu sem tilgreind er á þynnunni og öskjunni. Fyrningardagsetning er síðasti dagur mánaðarins sem þar kemur fram.

Engin sérstök fyrirmæli eru um geymsluaðstæður lyfsins.

Ekki má skola lyfjum niður í frárennslislagnir eða fleygja þeim með heimilissorpi. Leitið ráða í apóteki um hvernig heppilegast er að farga lyfjum sem hætt er að nota. Markmiðið er að vernda umhverfið.

6. Pakkningar og aðrar upplýsingar

TUKYSA inniheldur

Virka innihaldsefnið er tucatinib. Hver filmuhúðuð tafla inniheldur annaðhvort 50 mg eða 150 mg af tucatinib.

Önnur innihaldsefni eru:

- Töflukjarni: kópóvídón, krosópóvídón, natríumklóríð, kalíumklóríð, natríumvetniskarbónöt, vatnsfrí kísilkvoða, magnesíumsterat, örkrystallaður sellulósi (sjá kafla 2 „TUKYSA inniheldur natrium og kalium“).
- Filmuhúð: pólý(vínýl)alkóhól, títandíoxíð, makrógól, talkúm, gult járnóxið.

Lýsing á útliti TUKYSA og pakkningastærðir

TUKYSA 50 mg filmhúðaðar töflur (töflur) eru kringlóttar gular og merktar „TUC“ á annarri hliðinni og „50“ á hinna hliðinni.

TUKYSA 150 mg filmhúðaðar töflur (töflur) eru sporöskjulaga gular og merktar „TUC“ á annarri hliðinni og „150“ á hinna hliðinni.

TUKYSA fæst í álpynnupakkningum. Hver pakkning inniheldur:

TUKYSA 50 mg filmhúðaðar töflur

- 88 töflur (11 þynnupakkningar sem hver inniheldur 8 töflur).

TUKYSA 150 mg filmhúðaðar töflur

- 84 töflur (21 þynnupakkning sem hver inniheldur 4 töflur).

Ekki er víst að allar pakkningastærðir séu markaðssettar.

Markaðsleyfishafi

Pfizer Europe MA EEIG

Boulevard de la Plaine 17

1050 Bruxelles

Belgía

Framleiðandi

Seagen B.V.

Evert van de Beekstraat 1-104

1118CL Schiphol

Holland

Eða

Corden Pharma GmbH

Otto-Hahn-Strasse 1

Plankstadt

Baden-Wuerttemberg

68723

Þýskaland

Hafið samband við fulltrúa markaðsleyfishafa á hverjum stað ef óskað er upplýsinga um lyfið:

België/Belgique/Belgien

Luxembourg/Luxemburg

Pfizer NV/SA

Tél/Tel: +32 (0)2 554 62 11

Latvija

Pfizer Luxembourg SARL filiāle Latvijā

Tel: +371 670 35 775

България

Пфайзер Люксембург САРЛ, Клон България

Тел.: +359 2 970 4333

Lietuva

Pfizer Luxembourg SARL filialas Lietuvoje

Tel: +370 5 251 4000

Česká republika

Pfizer, spol. s r.o.

Tel: +420 283 004 111

Magyarország

Pfizer Kft.

Tel.: +36 1 488 37 00

Danmark

Pfizer ApS

Tlf: +45 44 20 11 00

Malta

Genesis Pharma (Cyprus) Ltd (Ċipru/Cyprus)

Tel: +357 22 765715

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

Κύπρος

Genesis Pharma (Cyprus) Ltd
Τηλ: +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

Sverige

Pfizer AB
Tel: +46 (0)8 550 520 00

Þessi fylgiseðill var síðast uppfærður í

Ítarlegar upplýsingar um lyfið eru birtar á vef Lyfjastofnunar Evrópu <https://www.ema.europa.eu>.