

ANNESS I
SOMMARJU TAL-KARATTERISTIČI TAL-PRODOTT

▼ Dan il-prodott mediċinali huwa sugġett għal monitoraġġ addizzjonali. Dan ser jippermetti identifikazzjoni ta' malajr ta' informazzjoni ġdida dwar is-sigurtà. Il-professjonisti tal-kura tas-saħħa huma mitluba jirrapportaw kwalunkwe reazzjoni avversa suspettata. Ara sezzjoni 4.8 dwar kif għandhom jiġu rappurtati reazzjonijiet avversi.

1. ISEM IL-PRODOTT MEDIĊINALI

TUKYSA 50 mg pilloli miksija b'rita
TUKYSA 150 mg pilloli miksija b'rita

2. GHAMLA KWALITATTIVA U KWANTITATTIVA

TUKYSA 50 mg pilloli miksija b'rita
Kull pillola miksija b'rita fiha 50 mg ta' tucatinib.

TUKYSA 150 mg pilloli miksija b'rita
Kull pillola miksija b'rita fiha 150 mg ta' tucatinib.

Eċċipjenti b'effett magħruf
Kull pillola miksija b'rita ta' 150 mg fiha 27.64 mg ta' sodium u 30.29 mg ta' potassium.
Doża ta' 300 mg ta' TUKYSA fiha 55.3 mg ta' sodium u 60.6 mg ta' potassium.

Għal-lista shiħa ta' eċċipjenti, ara sezzjoni 6.1.

3. GHAMLA FARMAĊEWTIKA

Pillola miksija b'rita (pillola).

TUKYSA 50 mg pilloli miksija b'rita

Pillola miksija b'rita tonda u safra, li għandha "TUC" imnaqqax fuq naħa waħda u "50" fuq in-naħa l-oħra. Il-pillola ta' 50 mg għandha dijametru ta' madwar 8 mm.

TUKYSA 150 mg pilloli miksija b'rita

Pillola miksija b'rita ovali u safra, li għandha "TUC" imnaqqax fuq naħa waħda u "150" fuq in-naħa l-oħra. Il-pillola ta' 150 mg hija twila madwar 17-il mm u wiesgħa 7 mm.

4. TAGHRIF KLINIKU

4.1 Indikazzjonijiet terapewtiċi

TUKYSA huwa indikat flimkien ma' trastuzumab u capecitabine għat-trattament ta' pazjenti adulti b'kanċer tas-sider pożittiv għall-HER2 lokalment avanzat jew metastatiku li rċevew mill-inqas 2 korsijiet ta' trattament kontra HER2 qabel.

4.2 Pożoloġija u metodu ta' kif għandu jingħata

It-trattament b'TUKYSA għandu jinbeda u jkun sorveljat minn tabib b'esperjenza fl-għoti ta' prodotti mediċinali kontra l-kanċer.

Požologija

Id-doża rakkomandata hija 300 mg tucatinib (żewġ pilloli ta' 150 mg) meħuda darbtejn kuljum kontinwament flimkien ma' trastuzumab u capecitabine, fid-dożi deskritti fit-tabella 1. Irreferi għas-sommarju tal-karatteristiċi tal-prodott (SmPC) għal trastuzumab u capecitabine mogħtija fl-istess hin għal informazzjoni addizzjonali. Il-komponenti tat-trattament jistgħu jingħataw fi kwalunkwe ordni.

Tabella 1: Dożaġġ rakkomandat

Trattament	Doża	Jiem ta' trattament	Hin relattiv għat-tehid tal-ikel
Tucatinib	300 mg oralment darbtejn kuljum	Kontinwament	Mal-ikel jew mingħajr
Capecitabine	1,000 mg/m ² oralment darbtejn kuljum	Jiem 1 sa 14 kull 21 jum	Fi żmien 30 minuta wara ikla
Trastuzumab			
Dożaġġ għal ġol-vini			
Doża tal-bidu	8 mg/kg ġol-vini	Jum 1	
Doži sussegwenti	6 mg/kg ġol-vini	Kull 21 jum	Mhux applikabbli
JEW			
Dożaġġ għal taht il-ġilda	600 mg taht il-ġilda	Kull 21 jum	

It-trattament b'TUKYSA għandu jitkompla sakemm ma jkunx hemm progressjoni tal-marda jew tossiċità mhux aċċettabbli.

Doża minsija

Jekk tintesa doża, il-pazjent għandu jiehu d-doża li jmiss fil-hin skedat regolarment.

Modifikazzjoni fid-doża

Il-modifikazzjonijiet fid-doża rakkomandata ta' tucatinib għal pazjenti b'reazzjonijiet avversi (ara sezzjoni 4.8) hija pprovduta fit-Tabelli 2 u 3. Irreferi għas-SmPC għal trastuzumab u capecitabine mogħtija fl-istess hin għal modifikazzjonijiet fid-doži għal tossiċitajiet suspettati li huma kkawżati minn dawn it-terapiji.

Tabella 2: Tnaqqis fid-doża rakkomandat ta' tucatinib għal reazzjonijiet avversi

Livell tad-doża	Doża ta' tucatinib
Doża tal-bidu rakkomandata	300 mg darbtejn kuljum
L-ewwel tnaqqis fid-doża	250 mg darbtejn kuljum
It-tieni tnaqqis fid-doża	200 mg darbtejn kuljum
It-tielet tnaqqis fid-doża	150 mg darbtejn kuljum ¹

1. TUKYSA għandu jitwaqqaf b'mod permanenti f'pazjenti li ma jistgħux jittolleraw 150 mg oralment darbtejn kuljum.

Tabella 3: Modifikazzjonijiet fid-doża rakkomandati ta' tucatinib għal reazzjonijiet avversi

Reazzjoni Avversa	Severità ¹	Modifikazzjoni fid-dożaġġ ta' tucatinib
Dijarea	Grad 1 u 2	Mhix meħtieġa modifikazzjoni fid-doża
	Grad 3 mingħajr trattament kontra d-dijarea	Ibda jew intensifika t-terapija medika xierqa. Interrompi tucatinib sakemm ikun hemm irkupru għal $\leq$ Grad 1, imbagħad erga' ibda tucatinib fl-istess livell tad-doża.
	Grad 3 mingħajr trattament kontra d-dijarea	Ibda jew intensifika t-terapija medika xierqa. Interrompi tucatinib sakemm ikun hemm irkupru għal $\leq$ Grad 1, imbagħad erga' ibda tucatinib fil-livell tad-doża aktar baxx li jmiss.
	Grad 4	Waqqaf tucatinib għal kollox.
Żieda fl-ALT, AST jew bilirubina totali ²	Bilirubina ta' Grad 1 ($> \text{ULN}$ sa $1.5 \times \text{ULN}$)	Mhix meħtieġa modifikazzjoni fid-doża
	Bilirubina ta' Grad 2 (> 1.5 sa $3 \times \text{ULN}$)	Interrompi tucatinib sakemm tirkupra għal $\leq$ Grad 1, imbagħad erga' ibda tucatinib fl-istess livell tad-doża.
	ALT jew AST ta' Grad 3 (> 5 sa $20 \times \text{ULN}$) JEW Bilirubina ta' Grad 3 (> 3 sa $10 \times \text{ULN}$)	Interrompi tucatinib sakemm ikun hemm irkupru għal $\leq$ Grad 1, imbagħad erga' ibda tucatinib fil-livell tad-doża aktar baxx li jmiss.
	ALT jew AST ta' Grad 4 ($> 20 \times \text{ULN}$) JEW Bilirubina ta' Grad 4 ($> 10 \times \text{ULN}$)	Waqqaf tucatinib għal kollox.
	ALT jew AST $> 3 \times \text{ULN}$ U Bilirubina $> 2 \times \text{ULN}$	Waqqaf tucatinib għal kollox.
Reazzjonijiet avversi oħra	Grad 1 u 2	Mhix meħtieġa modifikazzjoni fid-doża
	Grad 3	Interrompi tucatinib sakemm ikun hemm irkupru għal $\leq$ Grad 1, imbagħad erga' ibda tucatinib fil-livell tad-doża aktar baxx li jmiss.
	Grad 4	Waqqaf tucatinib għal kollox.

1. Gradi bbażati fuq il-Kriterji tat-Terminoloġija Komuni għall-Avvenimenti Avversi tal-Istitut Nazzjonali tal-Kanċer Verżjoni 4.03

2. Taqsiriet: ULN = limitu ta' fuq tan-normal (*upper limit of normal*); ALT = alanine aminotransferase; AST = aspartate aminotransferase

Għoti fl-istess ħin ma' inibituri ta' CYP2C8

L-użu konkometanti ma' inibituri qawwi ta' CYP2C8 għandu jiġi evitat. Jekk l-għoti fl-istess ħin ma' inibitur qawwi ta' CYP2C8 ma jistax jiġi evitat, id-doża tal-bidu ta' tucatinib għandha jitnaqqas għal 100 mg oralment darbtejn kuljum. Wara li twaqqaf l-inibitur qawwi ta' CYP2C8 għal 3 *half-lives* ta' eliminazzjoni, id-doża ta' tucatinib li kont qed tiehu qabel ma bdejt l-inibitur għandha tinbeda mill-

ġdid (ara sezzjoni 4.4 u sezzjoni 4.5). Il-monitoraġġ għal tossiċità ta' TUKYSA għandu jizzied meta jingħata flimkien ma' inibituri moderati ta' CYP2C8.

Popolazzjonijiet speċjali

Anzjani

L-ebda aġġustament fid-doża mhu meħtieġ f'pazjenti li għandhom ≥ 65 sena (ara sezzjoni 5.2). Tucatinib għadu ma ġiex investigat f'pazjenti li għandhom aktar minn 80 sena.

Indeboliment tal-kliwi

L-ebda aġġustament fid-doża mhu meħtieġ f'pazjenti b'indeboliment tal-kliwi hafif, moderat jew sever (ara sezzjoni 5.2).

Indeboliment tal-fwied

L-ebda aġġustament fid-doża mhu meħtieġ f'pazjenti b'indeboliment tal-fwied hafif jew moderat (ara sezzjoni 5.2). Għal pazjenti b'indeboliment tal-fwied sever (Child-Pugh Ċ), hija rakkomandata doża tal-bidu mnaqqsa ta' 200 mg mogħtija oralment darbtejn kuljum.

Popolazzjoni pedjatrika

Is-sigurtà u l-effikaċja ta' TUKYSA f'pazjenti pedjatriċi ma ġewx determinati. M'hemm l-ebda data disponibbli.

Metodu ta' kif għandu jingħata

TUKYSA huwa għall-użu orali. Il-pilloli għandhom jinbelgħu shaħ u ma għandhomx jintmagħdu, jitfarrku, jew jinqasqu qabel ma jinbelgħu (ara sezzjoni 5.2).

TUKYSA għandhom jittieħdu bejn wieħed u ieħor 12- il siegħa 'l bogħod minn xulxin, fl-istess hin kuljum, mal-ikel jew mingħajr. TUKYSA jista' jittieħed fl-istess hin ma' capecitabine.

4.3 Kontraindikazzjonijiet

Sensittività eċċessiva għas-sustanza attiva jew għal kwalunkwe sustanza mhux attiva elenkata fis-sezzjoni 6.1.

4.4 Twissijiet speċjali u prekawzjonijiet għall-użu

Testijiet tal-Laboratorju

Żieda fl-ALT, AST u bilirubina

Żieda fl-ALT, AST jew bilirubina kienet irrapportata waqt it-trattament b'tucatinib (ara sezzjoni 4.8). L-ALT, l-AST u l-bilirubina totali għandhom jiġu mmonitorjati kull tliet ġimgħat jew kif indikat klinikament. Fuq il-bażi tas-severità tar-reazzjoni avversa, it-trattament b'tucatinib għandu jiġi mwaqqaf, imbagħad id-doża għandha titnaqqas jew titwaqqaf għal kollox (ara sezzjoni 4.2).

Żieda fil-kreatinina mingħajr indeboliment fil-funzjoni tal-kliwi

Ġiet osservata żieda fil-kreatinina fis-seru (żieda medja ta' 30%) minhabba inibizzjoni tat-trasport tubulari fil-kliwi tal-kreatinina mingħajr ma ġiet affettwata l-funzjoni glomerulari (ara sezzjoni 4.8). Markaturi alternattivi bħall-BUN, cystatin C, jew GFR ikkalkulata, li mhumix ibbażati fuq il-kreatinina, jistgħu jiġu kkunsidrati sabiex jiġi determinat jekk il-funzjoni tal-kliwi hijiex indebolita.

Dijarea

Dijarea, inklużi avvenimenti severi bħal deidrazzjoni, pressjoni baxxa, ħsara akut tal-kliwi u mewt, kienet irrapportata waqt it-trattament b'tucatinib (ara sezzjoni 4.8). Jekk isseħħ dijarea, għandhom jingħataw medicina kontra d-dijarea kif indikat klinikament. Għal dijarea ta' Grad ≥ 3 , it-trattament b'tucatinib għandu jitwaqqaf b'mod temporanju, imbagħad id-doża għandha titnaqqas jew titwaqqaf

għal kollox (ara sezzjoni 4.2). Għandu jinbeda wkoll immaniġġjar mediku fil-pront f'każ ta' persistenza ta' dijarea konkomitanti ta' Grad 2 flimkien ma' dardir u/jew rimettar konkomitanti ta' Grad ≥ 2 . Għandhom jitwettqu testijiet dijanjostiċi kif indikat klinikament biex teskludi kawżi infettivi tad-dijarea ta' Grad 3 jew 4 jew dijarea ta' kwalunkwe grad b'kumplikazzjonijiet (deidratazzjoni, deni, newtropenija).

Tossiċità embriju-fetali

Abbażi ta' sejbiet minn studji fuq annimali u l-mekkaniżmu ta' azzjoni tiegħu, tucatinib jista' jikkawża ħsara lill-fetu meta jingħata lil nisa tqal. Fi studji dwar ir-riproduzzjoni tal-annimali, l-għoti ta' tucatinib lil fniek tqal waqt l-organogenezi kkawża anormalitajiet tal-fetu fil-fniek f'esponimenti tal-omm simili għal esponimenti kliniċi fid-doża rakkomandata.

Nisa tqal għandhom jiġu avżati dwar ir-riskju potenzjali għall-fetu. Nisa li jistgħu joħorġu tqal għandhom jingħataw parir biex jużaw kontraċettiv waqt u sa mill-inqas l-ewwel ġimgħa wara l-aħħar doża ta' trattament (ara sezzjoni 4.6). Pazienti rġiel li għandhom siehba li tista' toħroġ tqila għandhom jiġu avżati biex jużaw metodu ta' kontraċezzjoni effettiv waqt u sa mill-inqas l-ewwel ġimgħa wara l-aħħar doża ta' trattament.

Substrati sensittivi ta' CYP3A

Tucatinib huwa inibitur qawwi ta' CYP3A. Għalhekk, tucatinib għandu l-potenzjal li jinteraġixxi ma' prodotti mediċinali li huma metabolizzati minn CYP3A, li jista' jwassal għal żieda fil-konċentrazzjonijiet fil-plażma tal-prodott l-iehor (ara sezzjoni 4.5). Meta tucatinib jingħata flimkien ma' prodotti mediċinali ohra, is-SmPC għall-prodott l-iehor għandu jiġi konsultat għar-rakkomandazzjonijiet dwar l-għoti flimkien ma' inibituri ta' CYP3A. It-trattament konkomitanti ta' tucatinib ma' substrati ta' CYP3A meta bidliet minimi fil-konċentrazzjoni jistgħu jwasslu għal reazzjonijiet avversi serji jew ta' periklu għall-ħajja għandu jiġi evitat. Jekk l-użu konkomitanti ma jistax jiġi evitat, id-dożaġġ tas-substrat ta' CYP3A għandu jiġi mnaqqas skont l-SmPC tal-prodott mediċinali konkomitanti.

Substrati ta' P-gp

L-użu konkomitanti ta' tucatinib ma' substrat ta' P-gp zied il-konċentrazzjonijiet fil-plażma tas-substrat ta' P-gp, li jista' jżid it-tossiċità assoċjata ma' substrat ta' P-gp. Għandu jiġi kkunsidrat tnaqqis tad-doża tas-substrati ta' P-gp (inkluż substrat intestinali sensittiv bħal dabigatran) skont l-SmPC tal-mediċina konkomitanti u substrati ta' P-gp għandhom jingħataw b'kawtela meta bidliet minimi fil-konċentrazzjoni jistgħu jwasslu għal tossiċitajiet serji jew ta' periklu għall-ħajja.

Indutturi qawwija ta' CYP3A/moderati ta' CYP2C8

L-użu konkomitanti ta' tucatinib ma' induttur qawwi ta' CYP3A jew moderat ta' CYP2C8 naqqas il-konċentrazzjonijiet ta' tucatinib, li jista' jnaqqas l-attività ta' tucatinib. L-użu konkomitanti ma' induttur qawwi ta' CYP3A jew induttur moderat ta' CYP2C8 għandu jiġi evitat.

Inibituri qawwija/moderati ta' CYP2C8

L-użu konkomitanti ta' tucatinib ma' inibitur qawwi ta' CYP2C8 zied il-konċentrazzjonijiet ta' tucatinib, li jista' jżid ir-riskju ta' tossiċità b'tucatinib. L-użu konkomitanti ma' inibituri qawwija ta' CYP2C8 għandu jiġi evitat (ara sezzjoni 4.2).

M'hemm l-ebda dejta klinika dwar l-impatt tal-użu konkomitanti ta' inibituri moderati ta' CYP2C8 fuq il-konċentrazzjonijiet ta' tucatinib. Il-monitoraġġ għal tossiċità b'tucatinib għandu jizjed ma' inibituri moderati ta' CYP2C8.

Informazzjoni dwar l-eċċipjenti

Din il-mediċina fiha 55.3 mg sodium f'kull doża ta' 300 mg. Dan huwa ekwivalenti għal 2.75% tal-ammont massimu rakkomandat ta' sodium li għandu jittiehed kuljum mad-dieta minn adult.

Din il-medicina fiha 60.6 mg ta' potassium f'kull doża ta' 300 mg. Dan għandu jittqies f'pazjenti li jbatu minn tnaqqis fil-funzjoni tal-kliwi jew f'pazjenti li jikkontrollaw l-ammont ta' potassium li jiehdu fid-dieta (dieta b'kontenut baxx ta' potassium).

4.5 Interazzjoni ma' prodotti mediċinali oħra u forom oħra ta' interazzjoni

Tucatinib huwa metabolizzat primarjament minn CYP2C8. Tucatinib huwa inattivatur ta' CYP3A bbażat fuq il-metaboliżmu u jinibixxi trasportaturi fil-kliwi ta' metformin u kreatinina. Tucatinib huwa substrat ta' P-gp.

Effetti ta' prodotti mediċinali oħra fuq tucatinib

Indutturi ta' CYP3A/CYP2C8

Studju kliniku ta' interazzjoni ma' mediċini oħra sab li l-ghoti fl-istess ħin ta' doża waħda ta' 300 mg ta' tucatinib ma' rifampicin (induttur qawwi ta' CYP3A u moderat ta' CYP2C8) irriżulta fi tnaqqas fil-konċentrazzjonijiet ta' tucatinib (0.6 darbiet $s-C_{max}$ (CI ta' 90%: 0.5, 0.8) u 0.5 darbiet l-AUC (CI ta' 90%: 0.4, 0.6)). L-ghoti fl-istess ħin ta' tucatinib ma' indutturi qawwija ta' CYP3A jew moderati ta' CYP2C8 bħal rifampicin, phenytoin, St. John's wort, jew carbamazepine għandu jiġi evitat għaliex dan jista' jirriżulta fi tnaqqis fl-attività ta' tucatinib (ara sezzjoni 4.4).

Inibituri ta' CYP2C8

Studju kliniku dwar l-interazzjoni ma' mediċini oħra sab li l-ghoti fl-istess ħin ta' doża waħda ta' 300 mg ta' tucatinib ma' gemfibrozil (inibitur qawwi ta' CYP2C8) irriżulta fi tnaqqas fil-konċentrazzjonijiet ta' tucatinib (1.6 darbiet $is-C_{max}$ (CI ta' 90%: 1.5, 1.8) u 3.0 darbiet l-AUC (90% CI: 2.7, 3.5)). L-ghoti fl-istess ħin ta' tucatinib ma' inibituri qawwija ta' CYP2C8 bħal gemfibrozil għandu jiġi evitat għaliex dan jista' jirriżulta f'żieda fir-riskju ta' tossiċità b'tucatinib (ara sezzjoni 4.4).

Inibituri ta' CYP3A

Studju kliniku dwar l-interazzjoni ma' mediċini oħra sab li l-ghoti fl-istess ħin ta' doża waħda ta' 300 mg ta' tucatinib ma' itraconazole (inibitur qawwi ta' CYP3A) irriżulta fi tnaqqas fil-konċentrazzjonijiet ta' tucatinib (1.3 darbiet $is-C_{max}$ (CI ta' 90%: 1.2, 1.4) u 1.3 darbiet l-AUC (90% CI: 1.3, 1.4)). Mhu meħtieġ l-ebda aġġustament fid-doża.

Inibituri tal-pompa tal-protoni

Fuq il-bażi ta' studji kliniċi dwar l-interazzjoni ma' mediċini oħra mwettqa b'tucatinib, ma kienu osservati l-ebda interazzjonijiet ma' mediċini oħra meta tucatinib kien ikkombinat ma' omeprazole (inibitur tal-pompa tal-protoni). Mhu meħtieġ l-ebda aġġustament fid-doża.

Effetti ta' tucatinib fuq prodotti mediċinali oħra

Substrati ta' CYP3A

Tucatinib huwa inibitur qawwi ta' CYP3A. Studju kliniku ta' interazzjoni ma' mediċini oħra sab li l-ghoti fl-istess ħin ta' tucatinib ma' midazolam (substrat sensittiv ta' CYP3A) irriżulta f'żieda fil-konċentrazzjonijiet ta' midazolam (3.0 darbiet $is-C_{max}$ (CI ta' 90%: 2.6, 3.4) u 5.7 darbiet l-AUC (90% CI: 5.0, 6.5)). L-ghoti fl-istess ħin ta' tucatinib ma' substrati sensittivi ta' CYP3A bħal alfentanil, avanafil, buspirone, darifenacin, darunavir, ebastine, everolimus, ibrutinib, lomitapide, lovastatin, midazolam, naloxegol, saquinavir, simvastatin, sirolimus, tacrolimus, tipranavir, triazolam, u vardenafil jista' jżid l-esponimenti sistemiċi tagħhom li jista' jżid it-tossiċità assoċjata ma' substrat ta' CYP3A. Użu konkomitanti ta' tucatinib ma' substrati ta' CYP3A, meta bidliet minimi fil-konċentrazzjoni jistgħu jwasslu għal tossiċitajiet serji jew ta' periklu għall-ħajja, għandu jiġi evitat. Jekk l-użu konkomitanti ma jistax jiġi evitat, id-dożaġġ tas-substrat ta' CYP3A għandu jitnaqqas skont $is-SmPC$ tal-prodott mediċinali konkomitanti.

Substrati ta' P-gp

Studju kliniku dwar l-interazzjoni ma' mediċini oħra sab li l-ghoti fl-istess ħin ta' tucatinib ma'

digoxin (substrat sensitiv ta' P-gp) irriżulta f'żieda fil-konċentrazzjonijiet ta' digoxin (2.4 darbiet is- C_{max} (CI ta' 90%: 1.9, 2.9) u 1.5 darbiet l-AUC (90% CI: 1.3, 1.7)). L-użu konkometanti ta' tucatinib ma' substrat ta' P-gp żied il-konċentrazzjonijiet fil-plażma tas-substrat ta' P-gp, li jista' jżid it-tossiċità assoċjata mas-substrat ta' P-gp. Għandu jiġi kkunsidrat tnaqqis tad-doża tas-substrati ta' P-gp (inkluż substrat intestinali sensitiv bħal dabigatran) skont l-SmPC tal-medicina konkometanti u substrati ta' P-gp għandhom jingħataw b'kawtela meta bidliet minimi fil-konċentrazzjoni jistgħu jwasslu għal tossiċitajiet serji jew ta' periklu għall-ħajja (ara sezzjoni 4.4).

Substrati ta' CYP2C8

Studju kliniku dwar l-interazzjoni ma' medicini oħra sab li l-ghoti fl-istess ħin ta' tucatinib ma' repaglinide (substrat ta' CYP2C8) irriżulta f'żieda fil-konċentrazzjonijiet ta' repaglinide (1.7 darbiet is- C_{max} (CI ta' 90%: 1.4, 2.1) u 1.7 darbiet l-AUC (90% CI: 1.5, 1.9)). Mhu meħtieġ l-ebda aġġustament fid-doża.

Substrati ta' MATE1/2K

Studju kliniku dwar l-interazzjoni ma' medicini oħra sab li l-ghoti fl-istess ħin ta' tucatinib ma' metformin (substrat ta' MATE1/2-K) irriżulta f'żieda fil-konċentrazzjonijiet ta' metformin (1.1 darbiet is- C_{max} (CI ta' 90%: 1.0, 1.2) u 1.4 darbiet l-AUC (90% CI: 1.2, 1.5)). Tucatinib naqqas it-tneħħija mill-kliwi ta' metformin mingħajr kwalunkwe effett fuq ir-rata ta' filtrazzjoni glomerulari (GFR, *glomerular filtration rate*) kif imkejje bit-tneħħija ta' iohexol u cystatin C fis-serum. Mhu meħtieġ l-ebda aġġustament fid-doża.

Substrati ta' CYP2C9

Fuq il-bażi ta' studji kliniċi dwar l-interazzjoni ma' medicini oħra mwettqa b'tucatinib, ma kienu osservati l-ebda interazzjonijiet ma' medicini oħra meta tucatinib kien ikkombinat ma' tolbutamine (substrat sensitiv ta' CYP2C9). Mhu meħtieġ l-ebda aġġustament fid-doża.

4.6 Fertilità, tqala u treddigh

Nisa li jistgħu joħorġu tqal / Kontraċezzjoni fl-irġiel u fin-nisa

Fuq il-bażi tas-sejbiet fl-annimali, tucatinib jista' jikkawża effetti farmakoloġiċi li jagħmlu ħsara meta jingħata lil nisa waqt it-tqala u/jew lill-fetu/tarbija tat-twelid. Nisa li jistgħu joħorġu tqal għandhom jingħataw parir jevitaw joħorġu tqal u biex jużaw kontraċezzjoni effettiva waqt u sa mill-inqas ġimgħa wara t-trattament. Pazjenti rġiel li għandhom siehba li tista' toħroġ tqila għandhom jingħataw parir biex jużaw metodu ta' kontraċezzjoni effettiv waqt u sa mill-inqas ġimgħa wara t-trattament (ara sezzjoni 4.4).

Jekk jogħġbok irreferi għal sezzjoni 4.6 tal-informazzjoni dwar il-preskrizzjoni ta' trastuzumab u capecitabine.

Tqala

M'hemmx *data* dwar l-użu ta' tucatinib f'nisa tqal. Studji f'annimali urew effett tossiku fuq is-sistema riproduttiva (ara sezzjoni 5.3). TUKYSA m'għandux jintuża waqt it-tqala hlief meta jkun hemm bżonn speċifiku tat- trattament b'tucatinib minħabba l-kundizzjoni klinika tal-mara. L-istat ta' tqala ta' nisa li jistgħu joħorġu tqal għandu jiġi verifikat qabel il-bidu tat-trattament b'tucatinib. Jekk il-pazjenta toħroġ tqila waqt it-trattament, il-periklu potenzjali għall-fetu/tarbija tat-twelid għandu jiġi spjegat lill-pazjent.

Treddigh

Mhux magħruf jekk tucatinib/ metaboliti jiġix/jiġux eliminat/i mill-ħalib tas-sider tal-bniedem. Ir-riskju għat-trabi tat-twelid/tfal żgħar mhux eskluż. It-treddigh għandu jitwaqqaf waqt it-trattament b'TUKYSA. It-treddigh jista' jerga' jinbeda ġimgħa wara t-trattament.

Fertilità

Ma twettqux studji f'irġiel jew nisa dwar il-fertilità. Fuq il-bażi tas-sejbiet minn studji fuq annimali, tucatinib jista' jaffettwa hażin il-fertilità fin-nisa li jista' jkollhom it-tfal (ara sezzjoni 5.3).

4.7 Effetti fuq il-hila biex issuq u thaddem magni

TUKYSA m'ghandu l-ebda effett jew ftit li xejn għandu effett fuq il-hila biex issuq u thaddem magni. L-istat kliniku tal-pazjent għandu jiġi kkunsidrat meta tiġi evalwata l-abilità tal-pazjent biex iwettaq kompiti li jehtiegu hiliet ta' ġudizzju, motorji jew konjittivi.

4.8 Effetti mhux mixtieqa

Sommarju tal-profil ta' sigurtà

Ir-reazzjonijiet avversi ta' Grad 3 u 4 rrapportati l-aktar komunement ($\geq 5\%$) waqt it-trattament huma dijarea (13%), žieda fl-ALT (6%) u žieda fl-AST (5%).

Reazzjonijiet avversi serji sehhew f'29% tal-pazjenti ttrattati b'tucatinib, u jinkludu dijarea (4%), rimettar (3%), u nawsja (2%).

Reazzjonijiet avversi li wasslu għat-twaqqif ta' TUKYSA sehhew f'6% tal-pazjenti; ir-reazzjonijiet avversi l-aktar komuni li wasslu għat-twaqqif kienu dijarea (1%) u žieda fl-ALT (1%). Reazzjonijiet avversi li wasslu għal tnaqqis fid-doża ta' TUKYSA sehhew fi 23% tal-pazjenti; ir-reazzjonijiet avversi l-aktar komuni li wasslu għal tnaqqis fid-doża kienu dijarea (6%), žieda fl-ALT (5%), u žieda fl-AST (4%).

Lista f'tabella ta' reazzjonijiet avversi

Id-data mogħtija fil-qosor f'din it-taqsimat tirrifletti l-esponiment għal TUKYSA f'431 pazjent b'kanċer tas-sider avvanzat lokalment pożittiv għall-HER2 li ma jistax jitneħħa b'operazzjoni jew metastatiku li rċewew TUKYSA flimkien ma' trastuzumab u capecitabine f'żewġ studji, HER2CLIMB u ONT-380-005 (ara sezzjoni 5.1). Id-dewmien medjan tal-esponiment għal TUKYSA f'dawn l-istudji kien ta' 7.4 xhur (medda, <0.1 , 43.6).

Ir-reazzjonijiet avversi osservati waqt it-trattament huma mnizzla f'din is-sezzjoni skont il-kategorija ta' frekwenza. Il-kategoriji ta' frekwenza huma definiti kif ġej: komuni ħafna ($\geq 1/10$); komuni ($\geq 1/100$ sa $<1/10$); mhux komuni ($\geq 1/1,000$ sa $<1/100$); rari ($\geq 1/10,000$ sa $<1/1,000$); rari ħafna ($<1/10,000$); mhux magħruf (ma tistax tittiehed stima mid-data disponibbli).

Tabella 4. Reazzjonijiet avversi

Sistema tal-klassifika tal-organi	Frekwenza	Reazzjonijiet avversi
Disturbi respiratorji, toraċiċi u medjastinali	Komuni ħafna	Epistassi
Disturbi gastro-intestinali	Komuni ħafna	Dijarea, Nawsja, Rimettar, Somatite ¹
Disturbi fil-ġilda u fit-tessuti ta' taht il-ġilda	Komuni ħafna	Raxx ²
Disturbi muskolu-skelettriċi u tat-tessuti konnettivi	Komuni ħafna	Artralġja
Investigazzjonijiet	Komuni ħafna	Žieda fl-AST, Žieda fl-ALT, Žieda fil-bilirubina fid-dem ³ , Tnaqqis fil-piż

1. Stomatite tinkludi stomatite, uġiġħ orofaringeali, ulċeri fil-ħalq, uġiġħ orali, ulċeri fix-xufftejn, glossodinja, nfafet fl-ilsien, nfafet fix-xufftejn, disestesija orali, ulċeri fl-ilsien, ulċeri aftużi
2. Raxx jinkludi raxx makulo-papulari, raxx, dermatite akneiforme, eritema, raxx makulari, raxx papulari, raxx pustulari, raxx bil-prurite, raxx eritemuż, tqaxxir tal-ġilda, urtikarja, dermatite allergika, eritema palmari, eritema plantari u tossiċità tal-ġilda
3. Žieda fil-bilirubina fid-dem tinkludi wkoll iperbilirubinemija

Deskrizzjoni ta' reazzjonijiet avversi magħżula

Židiet fl-ALT, AST jew bilirubina

F'HER2CLIMB, židiet fl-ALT, AST jew bilirubina seħhew f'41% tal-pazjenti ttrattati b'tucatinib flimkien ma' trastuzumab u capecitabine. Avvenimenti ta' Grad 3 u oghla seħhew f'9% tal-pazjenti. Židiet fl-ALT, AST jew bilirubina wasslu għal tnaqqis fid-doża f'9% tal-pazjenti u twaqqif tat-trattament f'1.5% tal-pazjenti. Iż-żmien medjan sal-bidu ta' židiet ta' kwalunkwe grad fl-ALT, AST jew bilirubina kien ta' 37 jum; 84% tal-avvenimenti ssolvew, bi żmien medjan sakemm irriżolvew ta' 22 jum. Monitoraġġ u modifika fid-doża (inkluż it-twaqqif) għandhom jiġu kkunsidrati (ara sezzjoni 4.4).

Dijarea

F'HER2CLIMB, dijarea seħhet fi 82% tal-pazjenti ttrattati b'tucatinib flimkien ma' trastuzumab u capecitabine. Avvenimenti ta' dijarea ta' Grad 3 u oghla seħhew fi 13% tal-pazjenti. Żewġ pazjenti li żviluppaw dijarea ta' Grad 4 sussegwentement mietu, bid-dijarea bħala kontributur għall-mewta. Dijarea wasslet għal tnaqqis fid-doża f'6% tal-pazjenti u twaqqif tat-trattament f'1% tal-pazjenti. Iż-żmien medjan sal-bidu tad-dijarea ta' kwalunkwe grad kien ta' 12-il jum; 81% tal-avvenimenti ta' dijarea ssolvew, bi żmien medjan sakemm irriżolvew ta' 8 ijiem. Użu profilattiku ta' mediċini kontra d-dijarea ma kienx meħtieġ. Prodotti mediċinali kontra d-dijarea ntużaw f'inqas minn nofs taċ-ċikli ta' trattament fejn kienu rrapportati avvenimenti ta' dijarea. Id-dewmien medjan tal-użu ta' mediċini kontra d-dijarea kien ta' 3 ijiem kull ċiklu (ara sezzjoni 4.4).

Žieda fil-kreatinina mingħajr indeboliment fil-funzjoni tal-kliwi

Žieda fil-kreatinina fis-serum kienet osservata f'pazjenti ttrattati b'tucatinib minhabba l-inibizzjoni tat-trasport tubulari fil-kliwi tal-kreatinina mingħajr ma giet affettwata l-funzjoni glomerulari. Fi studji kliniċi, židiet fil-kreatinina fis-serum (žieda medja ta' 30%) seħhew fl-ewwel ċiklu ta' tucatinib, baqgħu għoljin iżda stabbli waqt it-trattament u kienu riversibbli mat-twaqqif tat-trattament.

Popolazzjonijiet speċjali

Anzjani

Fl-istudju HER2CLIMB, 82 pazjent li rċevew tucatinib kellhom ≥ 65 sena, li minnhom 8 pazjenti kellhom ≥ 75 sena. L-inċidenza ta' reazzjonijiet avversi serji kienet ta' 34% f'pazjenti ≥ 65 sena mqabbla ma' 28% f'pazjenti ≥ 65 sena. Kien hemm ftit wisq pazjenti ta' ≥ 75 sena biex jiġu evalwati d-differenzi fis-sigurtà.

Rappurtar ta' reazzjonijiet avversi suspettati

Huwa importanti li jiġu rrapportati reazzjonijiet avversi suspettati wara l-awtorizzazzjoni tal-prodott mediċinali. Dan jippermetti monitoraġġ kontinwu tal-bilanċ bejn il-benefiċċju u r-riskju tal-prodott mediċinali. Il-professjonisti tal-kura tas-saħħa huma mitluba jirrapportaw kwalunkwe reazzjoni avversa suspettata permezz tas-sistema ta' rappurtar nazzjonali imniżżla f'Appendiċi V.

4.9 Doża eċċessiva

Ma hemm l-ebda antidotu speċifiku, u l-benefiċċju tal-emodjalisi fit-trattament ta' doża eċċessiva ta' tucatinib mhux magħruf. Fil-każ ta' doża eċċessiva, it-trattament b'tucatinib għandu jitwaqqaf u għandhom jiġu applikati miżuri ġenerali ta' appoġġ.

5. PROPRJETAJIET FARMAKOLOĠIĊI

5.1 Proprjetajiet farmakodinamiċi

Kategorija farmakoterapewtika: Aġenti antineoplastiċi, inibituri ta' protein kinase, Kodiċi ATC: L01EH03.

Mekkaniżmu ta' azzjoni

Tucatinib huwa inibitur ta' tyrosine kinase ta' HER2 reversibbli, potenti u selettiv. Fl-assaġġi ta' sinjalar ċellulari, tucatinib huwa >1,000 darba aktar selettiv għal HER 2 mqabbel mar-riċettur tal-fattur ta' tkabbir epidermali. *In vitro*, tucatinib jinibixxi l-fosforilazzjoni ta' HER2 u HER3, li jirriżulta f'inibizzjoni tas-sinjalar taċ-ċelluli u l-proliferazzjoni taċ-ċelluli *downstream*, u jinduċi l-mewt f'ċelluli tat-tumur ikkontrollati minn HER2. *In vivo*, tucatinib jinibixxi t-tkabbir ta' tumuri kkontrollati minn HER2 u l-kombinazzjoni ta' tucatinib u trastuzumab uriet żieda fl-attività kontra t-tumuri *in vitro* u *in vivo* mqabbla ma' kwalunkwe miż-żewġ prodotti mediċinali waħedhom.

Effetti farmakodinamiċi

Elettrofizjologija kardijaka

Dożi multipli ta' tucatinib 300 mg darbtejn kuljum ma kellhomx effett fuq l-intervall ta' QTc fi studju tal-TQT f'individwi f'saħħithom.

Effikaċja klinika u sigurtà

L-effikaċja ta' tucatinib flimkien ma' trastuzumab u capecitabine giet evalwata fi studju globali, b'komparatur attiv, *randomised, double-blind* u kkontrollat bi placebo (HER2CLIMB). Pazjenti rreġistrati kellhom kanċer tas-sider lokalment avvanzat pożittiv għall-HER2 li ma jistax jitneħħa b'operazzjoni jew metastatiku, u kellhom trattament preċedenti bi trastuzumab, pertuzumab, u trastuzumab emtansine (T-DM1) separatament jew flimkien, f'ambjent neoagġuvant, agġuvant jew metastatiku. Espressjoni miżjuda jew amplifikazzjoni ta' HER2 kienet ikkonfermata minn analiżi ta' laboratorju ċentrali.

Pazjenti b'metastażi fil-moħħ, inklużi dawk b'leżjonijiet mhux ittrattati jew li qed jiżdiedu, kienu eliġibbli għar-reġistrazzjoni sakemm dawn kienu newroloġikament stabbli u ma kinux jeħtieġu radjazzjoni jew kirurgija tal-moħħ immedjata. Pazjenti li kienu jeħtieġu intervent lokali immedjat setgħu jirċievu terapija lokali u jiġu rreġistrati sussegwentement. L-istudju inkluda pazjenti b'metastażi fil-moħħ mhux ittrattati u pazjenti b'metastażi fil-moħħ li kienet jew stabbli jew inkella qed tiżdied mill-aħħar radjazzjoni jew kirurgija tal-moħħ. Pazjenti ġew esklużi mill-istudju jekk kienu rċeview kortikosteroidi sistemici (totali ta' dexamethasone kuljum ta' ≥ 2 mg jew ekwivalenti) għall-kontroll tas-sintomi ta' metastażi fis-CNS < 28 jum qabel l-ewwel doża tat-trattament tal-istudju. L-istudju eskluċa wkoll pazjenti bil-marda leptomeningeali. Pazjenti li kienu ttrattati qabel b'inibituri ta' tyrosine kinase ta' HER2 kienu esklużi ħlief għal pazjenti li rċeview lapatinib għal ≤ 21 jum u waqqfu għal raġunijiet minbarra progressjoni tal-marda jew tossiċità severa. Għal pazjenti b'tumuri pożittivi għar-riċettur tal-ormoni, it-terapija endokrinali ma kinitx permessa bħala terapija konkomitanti, bl-eċċezzjoni ta' agonisti ta' ormoni li jirrilaxxaw il-gonadotropin użati għas-soppressjoni tal-ovarji f'nisa qabel il-menopawża.

Total ta' 612-il pazjent kienu *randomised* 2:1 biex jirċievu tucatinib flimkien ma' trastuzumab u capecitabine (N=410) jew placebo flimkien ma' trastuzumab u capecitabine (N=202). Ir-*randomisation* kienet stratifikata bil-preżenza jew storja ta' metastażi fil-moħħ (iva kontra le), l-istat ta' prestazzjoni tal-Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) (0 kontra 1), u r-reġjun (Stati Uniti, Kanada, jew il-bqija tad-dinja).

Id-demografika tal-pazjenti kienet bilanċjata bejn il-gruppi ta' trattament. L-età medjana kienet ta' 54 sena (medda, 25 sa 82); 116-il pazjent (19%) kellhom età ta' 65 sena jew ikbar. 444 pazjent kienu bojod (73%) u 607 kienu nisa (99%). 314-il pazjent (51%) kellhom stat ta' prestazzjoni tal-ECOG ta' 1 u 298 pazjent (49%) kellhom stat ta' prestazzjoni tal-ECOG ta' 0. Sittin fil-mija kellhom marda pożittiva għal riċettur tal-estrogenu u/jew progesterone. Tmienja u erbghin fil-mija tal-pazjenti kellhom preżenza jew storja ta' metastażi fil-moħħ; minn dawn 23% kellhom metastażi fil-moħħ mhux ittrattati, 40% kellhom metastażi fil-moħħ ittrattati iżda stabbli, u 37% kellhom metastażi fil-moħħ ittrattati iżda li żviluppat radjugrafikament. Barra dan, 49% tal-pazjenti kellhom metastażi fil-pulmun, 35% kellhom metastażi fil-fwied, u 14% kellhom metastażi fil-gilda. Pazjenti kellhom medjan ta' 4 (medda, 2 sa 17) linji preċedenti ta' terapija sistemika u medjan ta' 3 (medda, 1 sa 14) linji preċedenti

ta' terapija sistemika fl-ambjent metastatiku. Il-pazjenti kollha rċewew trattamenti bbażati fuq trastuzumab u trastuzumab emtansine minn qabel, filwaqt li l-pazjenti kollha minbarra tnejn kellhom trattament ibbażat fuq pertuzumab minn qabel.

Tucatinib jew placebo, 300 mg oralment darbtejn kuljum, ngħataw sakemm kien hemm progressjoni tal-marda jew tossiċità mhux aċċettabbli. Trastuzumab ingħata għol-vini bħala doża għolja tal-bidu ta' 8 mg/kg f'Jum 1 ta' Ċiklu 1, segwita minn doża ta' manteniment ta' 6 mg/kg f'Jum 1 ta' kull ċiklu ta' 21 jum sussegwenti. Għażla ta' doża għall-alternattiva għal trastuzumab kienet doża fissa ta' 600 mg mogħtija taħt il-gilda f'Jum 1 ta' kull ċiklu ta' 21 jum. Capecitabine, 1,000 mg/m² oralment darbtejn kuljum, ingħata f'Jiem 1 sa 14 ta' kull ċiklu ta' 21 jum.

Il-punt finali primarju kienet sopravivenza mingħajr progressjoni (PFS, *progression-free survival*) b'reviżjoni *blinded* indipendenti ċentrali (BICR, *blinded independent central review*) fl-ewwel 480 pazjent *randomized*. F'din il-popolazzjoni, id-dewmien medjan ta' esponiment għal tucatinib kien 7.3 xhur (medda <0.1, 35.1) għal pazjenti fil-grupp ta' tucatinib + trastuzumab + capecitabine mqabbla ma' 4.4 xhur (medda <0.1, 24.0) ta' placebo għal pazjenti fil-grupp ta' placebo + trastuzumab + capecitabine. Kienu osservati differenzi simili fl-esponiment għal trastuzumab u capecitabine. Il-punti finali sekondarji kienu evalwati fil-pazjenti *randomized* kollha (N=612) u inkludew is-sopravivenza globali (OS, *overall survival*), PFS fost pazjenti bi storja jew preżenza ta' metastazi fil-moħħ (PFS_{BrainMets}) u rata ta' rispons oġġettiv (ORR, *objective response rate*) konfermata.

Ir-riżultati tal-punti finali primarji u dawk sekondarji prinċipali kienu konsistenti fis-sottogruppi speċifikati minn qabel: stat ta' riċettur tal-ormoni, preżenza jew storja ta' metastazi fil-moħħ, stat tal-ECOG, u r-reġjun. PFS kif determinata mill-investigatur kienet konsistenti ma' PFS kif evalwata minn BICR.

Ir-riżultati tal-effikaċja mill-analiżi primarja huma mogħtija fil-qosor fit-Tabella 5 u l-Figuri 1 u 2.

Tabella 5. Riżultati tal-effikaċja mill-istudju HER2CLIMB (analizi primarja)

	Tucatinib + Trastuzumab + Capecitabine	Tucatinib + Trastuzumab + Capecitabine
PFS¹	N=320	N=160
Numru ta' avvenimenti (%)	178 (56)	97 (61)
Proporzjon ta' periklu (CI ta' 95%) ²	0.54 (0.42, 0.71)	
valur p ³	<0.00001	
Medjan (xhur) (CI ta' 95%)	7.8 (7.5, 9.6)	5.6 (4.2, 7.1)
OS	N=410	N=202
Numru ta' mwiet, n (%)	130 (32)	85 (42)
Proporzjon ta' periklu (CI ta' 95%) ²	0.66 (0.50, 0.87)	
valur p ³	0.00480	
OS medjana, xhur (CI ta' 95%)	21.9 (18.3, 31.0)	17.4 (13.6, 19.9)
PFS_{Metastasi fil-Mohh}⁴	N=198	N=93
Numru ta' avvenimenti (%)	106 (53.5)	51 (54.8)
Proporzjon ta' periklu (CI ta' 95%) ²	0.48 (0.34, 0.69)	
valur p ³	<0.00001	
Medjan (xhur) (CI ta' 95%)	7.6 (6.2, 9.5)	5.4 (4.1, 5.7)
ORR ikkonfermata għal Pazjenti b'Marda li tista' Titkejjel	N=340	N=171
ORR (CI ta' 95%) ⁵	40.6 (35.3, 46.0)	22.8 (16.7, 29.8)
Valur p ⁶	0.00008	
CR (%)	3 (0.9)	2 (1.2)
PR (%)	135 (39.7)	37 (21.6)
DOR		
DOR medjan f'xhur (CI ta' 95%) ⁷	8.3 (6.2, 9.7)	6.3 (5.8, 8.9)

BICR=reviżjoni *blinded* indipendenti ċentrali; CI=intervall ta' kunfidenza (*confidence interval*); PFS=sopravivenza mingħajr progressjoni; OS=sopravivenza globali (*overall survival*); ORR=rata ta' rispons ogġettiv (*objective response rate*); CR=rispons sħiħ (*complete response*); PR=rispons parzjali (*partial response*); DOR=dewmien tar-rispons (*duration of response*).

1. Analizi ta' PFS primarja mwettqa fl-ewwel 480 pazjenti *randomized*. PFS ibbażata fuq analizi Kaplan-Meier.
2. Il-proporzjon ta' periklu u l-intervalli ta' kunfidenza ta' 95% huma bbażati fuq mudell stratifikat tar-rigressjoni tal-perikli proporzjonali Cox li jikkontrolla għal fatturi ta' stratifikazzjoni (preżenza jew storja ta' metastazi fil-mohh, l-istat tal-Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG), u r-reġjun tad-dinja).
3. Valur p b'żewġ naħat ibbażat fuq proċedura ta' *randomization* mill-ġdid li tikkontrolla għal fatturi ta' stratifikazzjoni
4. L-analizi tinkludi pazjenti bi storja jew preżenza ta' metastazi fil-mohh parenkimali fil-linja bażi, inkluzi leżjonijiet fil-mira u mhux fil-mira. Din ma tinkludix pazjenti b'leżjonijiet durali biss.
5. Intervall ta' kunfidenza eżatt ta' 95% b'żewġ naħat, maħdum bl-użu tal-metodu Clopper-Pearson
6. It-test ta' Cochran-Mantel-Haenszel li jikkontrolla għal fatturi ta' stratifikazzjoni (preżenza jew storja ta' metastazi fil-mohh, l-istat tal-Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG), u reġjun tad-dinja)
7. Ikkalkulat bl-użu tal-metodu ta' trasformazzjoni log-log kumplimentari

Figura 1. Kurvi Kaplan-Meier ta' sopravivenza minghajr progressjoni (skont BICR)

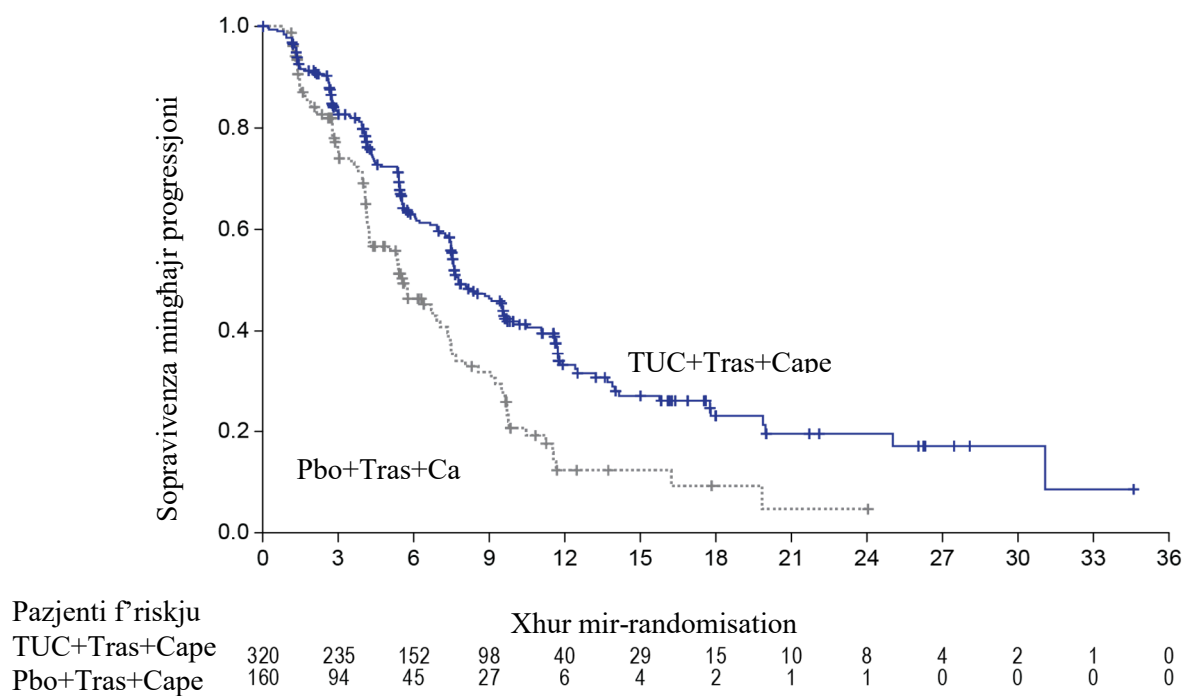
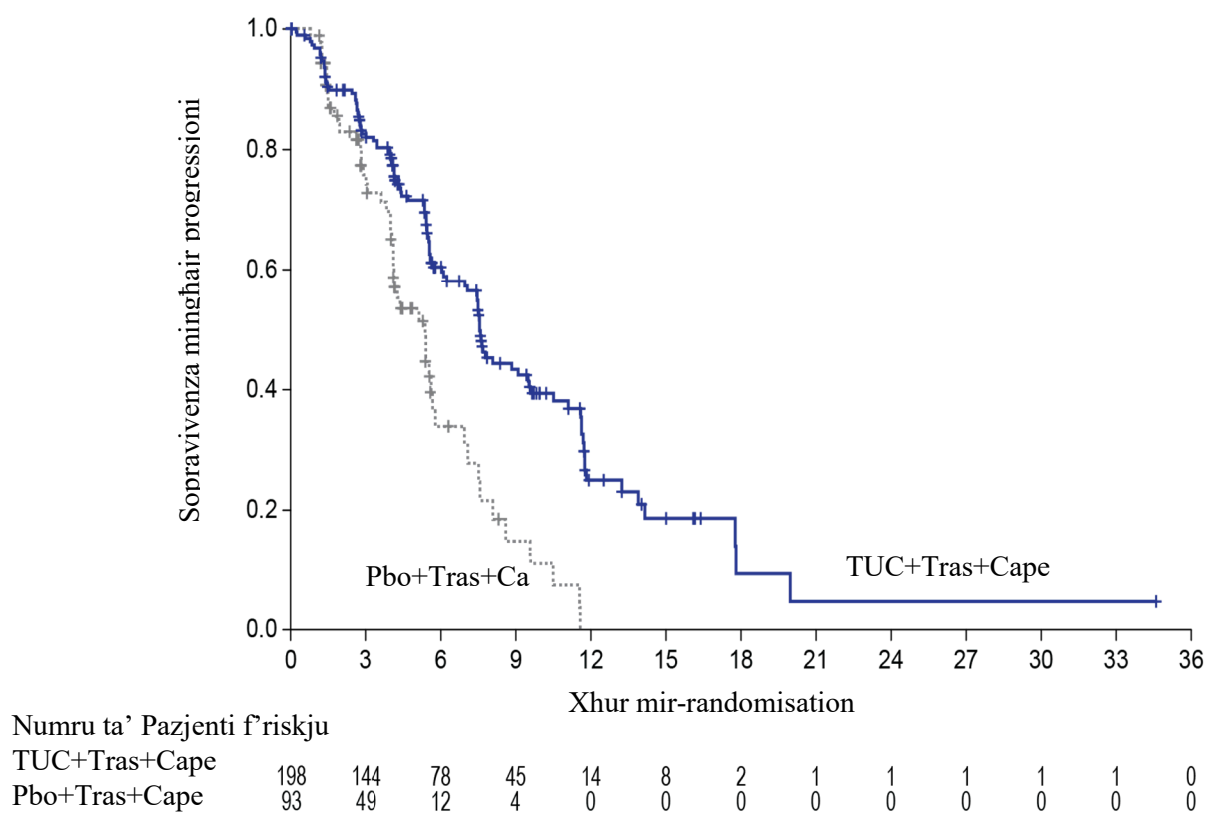


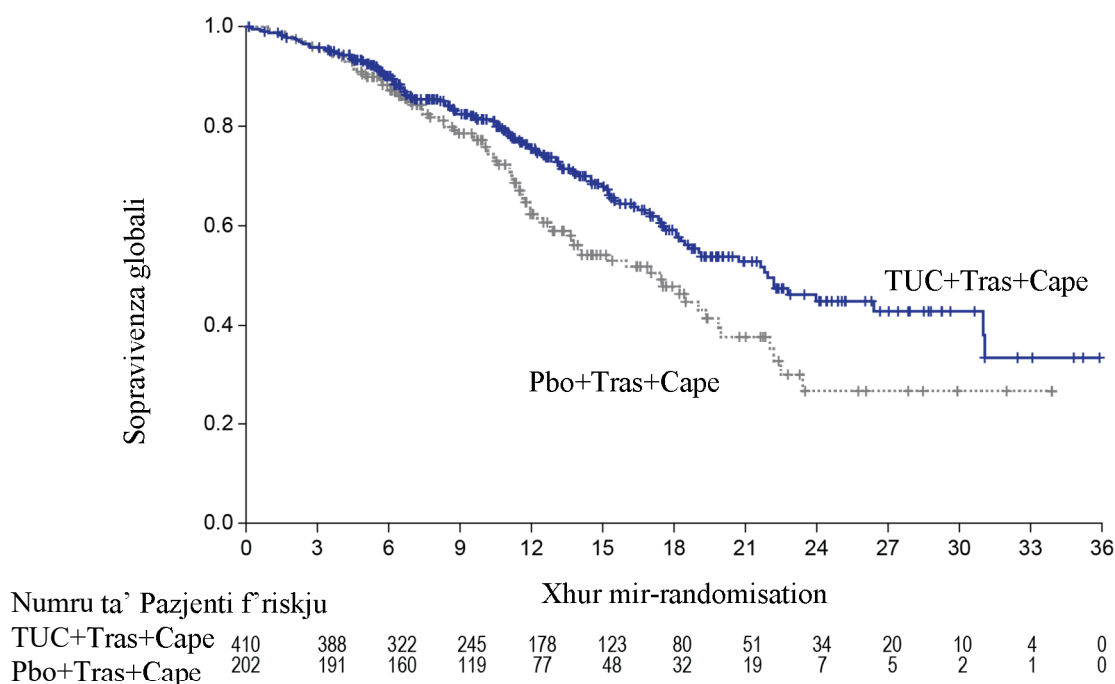
Figura 2. Kurvi Kaplan-Meier ta' sopravivenza minghajr progressjoni (skont BICR) f'pazjenti b'metastasi fil-mohh



Kif ippjanat skont il-protokoll, madwar sentejn wara r-randomisation tal-ahhar pazjent, saret analizi finali tal-OS abbażi ta' 370 avveniment, li kienu jikkorrispondu għal segwitu medjan ta' 29.6 xhur. L-OS medjana kienet ta' 24.7 xhur (CI ta' 95%: 21.6, 28.9) għall-pazjenti fil-fergħa ta' tucatinib +

trastuzumab + capecitabine meta mqabbla ma' 19.2 xhur (95% CI: 16.4, 21.4) għall-pazjenti fil-fergħa tal-plaċebo + trastuzumab + capecitabine (HR = 0.725; CI ta' 95%: 0.585, 0.898), L-analiżi tal-OS finali hi preżenti fil-Figura 3.

Figura 3. Kurvi Kaplan-Meier ta' sopravivenza globali (analizi finali)



Popolazzjoni pedjatrika

L-Aġenzija Ewropea għall-Mediċini rrinunzjat għall-obbligu li jiġu ppreżentati r-riżultati tal-istudji b'TUKYSA f'kull sett tal-popolazzjoni pedjatrika fin-neoplażmi tas-sider malinni (ara sezzjoni 4.2 għal informazzjoni dwar l-użu pedjatriku).

5.2 Tagħrif farmakokinetiku

L-esponiment għal tucatinib fil-plażma (AUC_{inf} u C_{max}) wera żidiet proporzjonali fid-doża f'doži orali minn 50 sa 300 mg (0.17 sa 1 darba d-doża rakkomandata). Tucatinib wera akkumulazzjoni ta' 1.7 darbiet għall- AUC u akkumulazzjoni ta' 1.5 darbiet għas- C_{max} wara l-ghoti ta' 300 mg tucatinib darbtejn kuljum għal 14-il jum. Iż-żmien sal-istat fiss kien madwar 4 ijiem.

Assorbiment

Wara doża orali waħda ta' 300 mg tucatinib, iż-żmien medjan sal-oghla konċentrazzjoni fil-plażma kien madwar sagħtejn (medda ta' 1.0 sa 4.0 sigħat).

Effetti tal-ikel

Wara l-ghoti ta' doża waħda ta' tucatinib fi 11-il individwu wara ikla b'kontenut għoli ta' xaham (madwar 58% xaham, 26% karboidrati, u 16% proteini), l- AUC_{inf} medja żdiedet b'1.5 darbiet, it- T_{max} żdied minn 1.5 sigħat għal 4.0 sigħat, u s- C_{max} baqgħet l-istess. L-effett tal-ikel fuq il-farmakokinetika ta' tucatinib ma kellux sinifikat kliniku, għalhekk tucatinib jista' jingħata mingħajr ma jitqies l-ikel.

Distribuzzjoni

Il-volum apparenti tad-distribuzzjoni ta' tucatinib kien madwar 1,670 L f'individwi f'saħħithom wara doża waħda ta' 300 mg. L-irbit tal-proteini fil-plażma kien 97.1% f'konċentrazzjonijiet klinikament rilevanti.

Bijotrasformazzjoni

Tucatinib huwa metabolizzat primarjament minn CYP2C8 u sa livell inqas permezz ta' CYP3A u aldehyde oxidase.

Studji ta' interazzjoni tal-medicina In Vitro

Tucatinib huwa substrat ta' CYP2C8 u CYP3A.

Tucatinib huwa inibitur reversibbli ta' CYP2C8 u CYP3A u inibitur dipendenti fuq iż-żmien ta' CYP3A, f'koncentrazzjonijiet klinikament rilevanti.

Tucatinib għandu potenzjal baxx li jinibixxi CYP1A2, CYP2B6, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, u UGT1A1 f'koncentrazzjonijiet klinikament rilevanti.

Tucatinib huwa substrat ta' P-gp u BCRP. Tucatinib mhuwiex substrat ta' OAT1, OAT3, OCT1, OCT2, OATP1B1, OATP1B3, MATE1, MATE2-K, u BSEP.

Tucatinib jinibixxi t-trasport medjat minn MATE1/MATE2-K ta' metformin u t-trasport tal-kreatinina medjat minn OCT2/MATE1. Iż-żieda osservata fil-kreatinina fis-serum fi studji kliniċi b'tucatinib hija minhabba l-inibizzjoni tas-sekrezzjoni tubulari tal-kreatinina permezz ta' OCT2 u MATE1.

Eliminazzjoni

Wara doża orali waħda ta' 300 mg, tucatinib jitneħħa mill-plażma b'*half-life* ġeometrika medja ta' madwar 8.5 sigħat u tneħħija apparenti ta' 148 L/siegħa f'individwi f'saħħithom.

Eskrezzjoni

Tucatinib huwa eliminat l-aktar mir-rotta tal-fwied u tal-marrara u ma' jgħix eliminat mill-kliewi b'mod apprezzabbli. Wara doża orali waħda ta' 300 mg ¹⁴C-tucatinib, madwar 85.8% tad-doża radjutikkettata totali kienet irkuprata fil-feċi (15.9% tad-doża mogħtija bħala tucatinib mhux mibdul) u 4.1% fl-awrina b'irkupru totali globali ta' 89.9% fi żmien 312-il siegħa wara d-doża. Fil-plażma, madwar 75.6% tar-radjuattività kienet mhux mibdula, 19% kienet attribwita għal metaboliti identifikati, u madwar 5% ma kinitx assenjata.

Popolazzjonijiet speċjali

Fuq il-bażi tal-analiżi farmakokinetika tal-popolazzjoni skont il-karatteristiċi demografiċi, l-età (<65 sena (N=211); ≥65 sena (N=27)), l-albumina (25.0 sa 52.0 g/L), it-tneħħija ta' kreatinina (CLcr 60 sa 89 mL/min (N=89); CLcr 30 sa 59 mL/min (N=5)), il-piż tal-ġisem (40.7 sa 138.0 kg), u r-razza (Bojod (N=168), Suwed (N=53), jew Asjatiċi (N=10)) ma kellhomx effett klinikament sinifikanti fuq l-esponiment għal tucatinib. Ma hemm l-ebda *data* għal individwi b'indeboliment sever tal-funzjoni tal-kliewi.

Indeboliment tal-kliewi

Il-farmakokinetika ta' tucatinib ma' għetx evalwata fi studju tal-indeboliment tal-kliewi dedikat.

Indeboliment tal-fwied

Indeboliment tal-fwied ħafif (Child-Pugh A) u moderat (Child-Pugh B) ma kellu l-ebda effett rilevanti fuq l-esponiment għal tucatinib. L-AUC_{inf} ta' tucatinib żdiedet b'1.6 darbiet f'individwi b'indeboliment tal-fwied sever (Child-Pugh C) mqabbel ma' individwi b'funzjoni tal-fwied normali. Ma hemm l-ebda *data* għal pazjenti b'kanċer tas-sider li għandhom indeboliment sever tal-funzjoni tal-fwied.

5.3 Tagħrif ta' qabel l-użu kliniku dwar is-sigurtà

Ma twettqux studji dwar il-karċinogeniċità b'tucatinib.

Tucatinib mhuwiex klastogeniku jew mutageniku fis-sensjela standard ta' assaġġi tal-ġenotossiċità.

Fi studji dwar tossiċità minn doži ripetuti, tnaqqis fiċ-ċista tal-corpora lutea/corpus luteum, żieda fiċ-ċelluli interstizjali, atrofiġja tal-utru, u muċifikazzjoni tal-vaġina kienu osservati f'doži ta'

≥ 6 mg/kg/jum mogħtija darbtejn kuljum, ekwivalenti għal 0.09 darbiet l-esponiment tal-bniedem fuq il-baži tal-AUC₀₋₁₂ fid-doża rakkomandata. Ebda effetti istoloġiċi ma kienu osservati fuq il-passaġġi riproduttivi tal-irġiel jew tan-nisa fix-xadini cynomolgus jew fuq il-passaġġi riproduttivi tal-irġiel fil-firien f'doži li jirriżultaw f'esponimenti ta' sa 8 darbiet (fix-xadini) jew 13-il darba (fil-far) l-esponiment tal-bniedem fid-doża rakkomandata fuq il-baži tal-AUC₀₋₁₂.

Studji dwar l-iżvilupp embriju-fetali twettqu fil-fniek u l-firien. Fil-fniek tqal, żieda fir-riassorbimenti, tnaqqis fil-perċentwali ta' feti ħajjin, u malformazzjonijiet skeletali, vixxerali, u esterni kienu osservati fil-feti f' ≥ 90 mg/kg/jum, f'din id-doża, l-esponiment tal-omm kien bejn wieħed u ieħor ekwivalenti għall-esponiment tal-bniedem fid-doża rakkomandata fuq il-baži tal-AUC. Fil-firien tqal, tnaqqis fil-piż tal-ġisem tal-omm u żieda fil-piż tal-ġisem kienu osservati f'doži ta' ≥ 90 mg/kg/jum. Effetti fuq il-fetu ta' tnaqqis fil-piż u dewmien fl-ossifikazzjoni kienu osservati f' ≥ 120 mg/kg/jum; f'din id-doża, l-esponiment tal-omm kien madwar 6 darbiet oghla mill-esponiment tal-bniedem fid-doża rakkomandata fuq il-baži tal-AUC.

6. TAGHRIF FARMAĊEWTIKU

6.1 Lista ta' eċċipjenti

Qalba tal-pillola

Copovidone (E1208)

Crospovidone (E1202)

Sodium chloride

Potassium chloride (E508)

Sodium hydrogen carbonate (E500)

Silica, colloidal anhydrous (E551)

Magnesium stearate

Microcrystalline cellulose

Kisja bir-rita

Poly(vinyl alcohol) (E1203)

Titanium dioxide (E171)

Macrogol 4000 (E1521)

Talc (E553b)

Yellow iron oxide (E172)

6.2 Inkompatibbiltajiet

Mhux applikabbli.

6.3 Żmien kemm idum tajjeb il-prodott mediċinali

Sentejn.

6.4 Prekawzjonijiet speċjali għall-ħażna

Dan il-prodott mediċinali m'għandux bżonn ħażna speċjali.

6.5 In-natura tal-kontenitur u ta' dak li hemm ġo fih

Folja tal-oPA/ALU/PVC issiġillata b'fojl tal-aluminju.

TUKYSA 50 mg pilloli miksija b'rita

Kull kartuna fiha 88 pillola miksija b'rita (11-il folja bi 8 pilloli f'kull waħda).

TUKYSA 150 mg pilloli miksija b'rita

Kull kartuna fiha 84 pillola miksija b'rita (21 folja b'4 pilloli f'kull waħda).

Jista' jkun li mhux il-pakketti tad-daqsijiet kollha jkunu fis-suq.

6.6 Prekawzjonijiet speċjali għar-rimi

Kull fdal tal-prodott mediċinali li ma jkunx intuża jew skart li jibqa' wara l-użu tal-prodott għandu jintrema kif jitolbu l-liġijiet lokali.

7. DETENTUR TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

Pfizer Europe MA EEIG
Boulevard de la Plaine 17
1050 Bruxelles
Il-Belġju

8. NUMRU(I) TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

TUKYSA 50 mg pilloli miksija b'rita: EU/1/20/1526/001
TUKYSA 150 mg pilloli miksija b'rita: EU/1/20/1526/002

9. DATA TAL-EWWEL AWTORIZZAZZJONI/TIĠDID TAL-AWTORIZZAZZJONI

11 ta' Frar 2021

10. DATA TA' REVIŻJONI TAT-TEST

Informazzjoni dettaljata dwar dan il-prodott mediċinali tinsab fuq is-sit elettroniku tal-Aġenzija Ewropea għall-Mediċini <https://www.ema.europa.eu>.

ANNESS II

- A. MANIFATTUR(I) RESPONSABBLI GHALL-HRUĠ TAL-
LOTT**
- B. KONDIZZJONIJIET JEW RESTRIZZJONIJIET RIGWARD IL-
PROVVISTA U L-UŻU**
- C. KONDIZZJONIJIET U REKWIŻITI OHRA TAL-
AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ**
- D. KONDIZZJONIJIET JEW RESTRIZZJONIJIET FIR-
RIGWARD TAL-UŻU SIGUR U EFFIKAĊI TAL-PRODOTT
MEDIĊINALI**

A. MANIFATTUR(I) RESPONSABBLI GHALL-HRUĠ TAL-LOTT

Isem u indirizz tal-manifattur(i) responsabbli għall-hruġ tal-lott

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

Jew

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

B. KONDIZZJONIJIET JEW RESTRIZZJONIJIET RIGWARD IL-PROVVISTA U L-UŻU

Prodott mediċinali li jingħata b'ricetta ristretta tat-tabib (ara Anness I: Sommarju tal-Karatteristiċi tal-Prodott, sezzjoni 4.2).

C. KONDIZZJONIJIET U REKWIŻITI OHRA TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

• Rapporti perjodiċi aġġornati dwar is-sigurtà (PSURs)

Ir-rekwiżiti biex jiġu pprezentati PSURs għal dan il-prodott mediċinali huma mnizzla fil-lista tad-dati ta' referenza tal-Unjoni (lista EURD) prevista skont l-Artikolu 107c(7) tad-Direttiva 2001/83/KE u kwalunkwe aġġornament sussegwenti ppubblikat fuq il-portal elettroniku Ewropew tal-mediċini.

D. KONDIZZJONIJIET JEW RESTRIZZJONIJIET FIR-RIGWARD TAL-UŻU SIGUR U EFFIKAĊI TAL-PRODOTT MEDIĊINALI

• Pjan tal-ġestjoni tar-riskju (RMP)

Id-detentur tal-awtorizzazzjoni għat-tqeghid fis-suq (MAH) għandu jwettaq l-attivitajiet u l-interventi meħtieġa ta' farmakovigilanza dettaljati fl-RMP maqbul ipprezentat fil-Modulu 1.8.2 tal-awtorizzazzjoni għat-tqeghid fis-suq u kwalunkwe aġġornament sussegwenti maqbul tal-RMP.

RMP aġġornat għandu jiġi pprezentat:

- Meta l-Aġenzija Ewropea għall-Mediċini titlob din l-informazzjoni;
- Kull meta s-sistema tal-ġestjoni tar-riskju tiġi modifikata speċjalment minhabba li tasal informazzjoni ġdida li tista' twassal għal bidla sinifikanti fil-profil bejn il-benefiċċju u r-riskju jew minhabba li jintlaħaq għan importanti (farmakovigilanza jew minimizzazzjoni tar-riskji).

ANNESS III

TIKKETTAR U FULJETT TA' TAGHRIF

A. TIKKETTAR

TAGHRIF LI GHANDU JIDHER FUQ IL-PAKKETT TA' BARRA

KARTUNA

1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI

TUKYSA 50 mg pilloli miksija b'rita
tucatinib

2. DIKJARAZZJONI TAS-SUSTANZA(I) ATTIVA(I)

Kull pillola miksija b'rita fiha 50 mg tucatinib.

3. LISTA TA' EĊĊIPJENTI

Fih sodium u potassium. Aqra l-fuljett ta' tagħrif qabel l-użu.

4. GHAMLA FARMAĊEWTIKA U KONTENUT

Pilloli miksija b'rita

88 pillola miksija b'rita.

5. MOD TA' KIF U MNEJN JINGHATA

Aqra l-fuljett ta' tagħrif qabel l-użu.
Għall-użu orali.

**6. TWISSIJA SPEĊJALI LI L-PRODOTT MEDIĊINALI GHANDU JINŻAMM FEJN
MA JIDHIRX U MA JINTLAHAQX MIT-TFAL**

Żomm fejn ma jidhirx u ma jintlahaqx mit-tfal.

7. TWISSIJA(IET) SPEĊJALI OHRA, JEKK MEHTIEĠA

8. DATA TA' SKADENZA

EXP

9. KONDIZZJONIJIET SPEĊJALI TA' KIF JINHAŻEN

Dan il-prodott mediċinali m'għandux bżonn hażna speċjali.

10. PREKAWZZJONIJET SPEĊJALI GHAR-RIMI TA' PRODOTTI MEDIĊINALI MHUX UŻATI JEW SKART MINN DAWN IL-PRODOTTI MEDIĊINALI, JEKK HEMM BŻONN

11. ISEM U INDIRIZZ TAD-DETENTUR TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

Pfizer Europe MA EEIG
Boulevard de la Plaine 17
1050 Bruxelles
Il-Belġju

12. NUMRU(I) TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

EU/1/20/1526/001

13. NUMRU TAL-LOTT

Lot

14. KLASSIFIKAZZJONI ĠENERALI TA' KIF JINGHATA

15. ISTRUZZJONIJIET DWAR L-UŻU

16. INFORMAZZJONI BIL-BRAILLE

TUKYSA 50 mg

17. IDENTIFIKATUR UNIKU – BARCODE 2D

barcode 2D li jkollu l-identifikatur uniku inkluż.

18. IDENTIFIKATUR UNIKU - DATA LI TINQARA MILL-BNIEDEM

PC
SN
NN

TAGHRIF MINIMU LI GHANDU JIDHER FUQ IL-FOLJI JEW FUQ L-ISTRIXXI FOLJA
--

1. ISEM TAL-PRODOTT MEDICINALI

TUKYSA 50 mg pilloli
tucatinib

2. ISEM TAD-DETENTUR TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ
--

Pfizer Europe MA EEIG (bħala logo tal-MAH)

3. DATA TA' SKADENZA

EXP

4. NUMRU TAL-LOTT

Lot

5. OHRAJN

TAGHRIF LI GHANDU JIDHER FUQ IL-PAKKETT TA' BARRA

KARTUNA

1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI

TUKYSA 150 mg pilloli miksija b'rita
tucatinib

2. DIKJARAZZJONI TAS-SUSTANZA(I) ATTIVA(I)

Kull pillola miksija b'rita fiha 150 mg tucatinib.

3. LISTA TA' EĊĊIPJENTI

Fih sodium u potassium. Aqra l-fuljett ta' tagħrif qabel l-użu.

4. GHAMLA FARMAĊEWTIKA U KONTENUT

Pilloli miksija b'rita

84 pillola miksija b'rita.

5. MOD TA' KIF U MNEJN JINGHATA

Aqra l-fuljett ta' tagħrif qabel l-użu.
Għall-użu orali.

6. TWISSIJA SPEĊJALI LI L-PRODOTT MEDIĊINALI GHANDU JINŻAMM FEJN MA JIDHIRX U MA JINTLAHAQX MIT-TFAL

Żomm fejn ma jidhirx u ma jintlaħaqx mit-tfal.

7. TWISSIJA(IET) SPEĊJALI OHRA, JEKK MEHTIEĠA

8. DATA TA' SKADENZA

EXP

9. KONDIZZJONIJIET SPEĊJALI TA' KIF JINHAŻEN

Dan il-prodott mediċinali m'għandux bżonn hażna speċjali.

10. PREKAWZJONIJIET SPEĊJALI GHAR-RIMI TA' PRODOTTI MEDIĊINALI MHUX UŻATI JEW SKART MINN DAWN IL-PRODOTTI MEDIĊINALI, JEKK HEMM BŻONN

11. ISEM U INDIRIZZ TAD-DETENTUR TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ
--

Pfizer Europe MA EEIG
Boulevard de la Plaine 17
1050 Bruxelles
Il-Belġju

12. NUMRU(I) TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ
--

EU/1/20/1526/002

13. NUMRU TAL-LOTT

Lot

14. KLASSIFIKAZZJONI ĠENERALI TA' KIF JINGHATA

15. ISTRUZZJONIJIET DWAR L-UŻU

16. INFORMAZZJONI BIL-BRAILLE

TUKYSA 150 mg

17. IDENTIFIKATUR UNIKU – BARCODE 2D

barcode 2D li jkollu l-identifikatur uniku inkluż.

18. IDENTIFIKATUR UNIKU - <i>DATA</i> LI TINQARA MILL-BNIEDEM
--

PC
SN
NN

TAGHRIF MINIMU LI GHANDU JIDHER FUQ IL-FOLJI JEW FUQ L-ISTRIXXI FOLJA
--

1. ISEM IL-PRODOTT MEDICINALI

TUKYSA 150 mg pilloli
tucatinib

2. ISEM TAD-DETENTUR TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ
--

Pfizer Europe MA EEIG (bħala logo tal-MAH)

3. DATA TA' SKADENZA

EXP

4. NUMRU TAL-LOTT

Lot

5. OHRAJN

B. FULJETT TA' TAGHRIF

Fuljett ta' taghrif: Informazzjoni għall-pazjent

TUKYSA 50 mg pilloli miksija b'rita
TUKYSA 150 mg pilloli miksija b'rita
tucatinib

▼ Dan il-prodott mediċinali huwa suġġett għal monitoraġġ addizzjonali. Dan ser jippermetti identifikazzjoni ta' malajr ta' informazzjoni ġdida dwar is-sigurtà. Inti tista' tgħin billi tirrapporta kwalunkwe effett sekondarju li jista' jkollok. Ara t-tmiem ta' sezzjoni 4 biex tara kif għandek tirrapporta effetti sekondarji.

Aqra sew dan il-fuljett kollu qabel tibda tiehu din il-mediċina peress li fih informazzjoni importanti għalik.

- Żomm dan il-fuljett. Jista' jkollok bżonn terġa' taqrah.
- Jekk ikollok aktar mistoqsijiet, staqsi lit-tabib jew lill-ispizjar tiegħek.
- Din il-mediċina għet mogħtija lilek biss. M'għandekx tgħaddiha lil persuni oħra. Tista' tagħmlilhom il-ħsara anke jekk għandhom l-istess sinjali ta' mard bħal tiegħek.
- Jekk ikollok xi effett sekondarju kellew lit-tabib jew lill-ispizjar tiegħek. Dan jinkludi xi effetti sekondarju possibbli li mhuwiex elenkat f'dan il-fuljett. Ara sezzjoni 4.

F'dan il-fuljett

1. X'inhu TUKYSA u għalxiex jintuża
2. X'għandek tkun taf qabel ma tiehu TUKYSA
3. Kif għandek tiehu TUKYSA
4. Effetti sekondarji possibbli
5. Kif tahžen TUKYSA
6. Kontenut tal-pakkett u informazzjoni oħra

1. X'inhu TUKYSA u għalxiex jintuża

X'inhu TUKYSA

TUKYSA huwa mediċina għall-kanċer tas-sider. Dan fih is-sustanza attiva tucatinib u jappartjeni għal grupp ta' mediċini msejja inibituri ta' protein kinase li jipprevjenu t-tkabbir ta' xi tipi ta' ċelluli tal-kanċer fil-ġisem.

Għalxiex jintuża TUKYSA

TUKYSA jintuża għall-adulti li għandhom kanċer tas-sider li:

- għandu riċettur (mira) fuq iċ-ċelluli tal-kanċer imsejja riċettur 2 tal-fattur tat-tkabbir epidermali tal-bniedem (kanċer tas-sider pożittiv għall-HER2)
- infirex lil hinn mit-tumur oriġinali jew għal organi oħra bħall-moħħ jew ma jistax jitneħħa b'kirurgija
- kien ittrattat preċedement b'ċerti trattamenti oħrajn tal-kanċer tas-sider

TUKYSA jittiehed ma' żewġ mediċini oħra għall-kanċer, **trastuzumab** u **capecitabine**. Fuljetti ta' taghrif għall-pazjenti separati huma disponibbli għal dawn il-mediċini. **Staqsi lit-tabib tiegħek** biex jgħidlek dwarhom.

Kif jahdem TUKYSA

TUKYSA jahdem billi jimblokka r-riċetturi ta' HER2 fuq iċ-ċelluli tal-kanċer. HER2 jipproduċi sinjali li jistgħu jgħinu lill-kanċer jikber, u jekk dan jiġi imblokkat jista' jnaqqas ir-rata ta' tkabbir jew iwaqqaf iċ-ċelluli tal-kanċer milli jikbru jew joqtolhom għal kollox.

2. X'ghandek tkun taf qabel ma tiehu TUKYSA

Tihux TUKYSA

- jekk inti allergiku għal tucatinib jew għal xi sustanza oħra ta' din il-medicina (imnizzla fis-sezzjoni 6)

Twissijiet u prekawzjonijiet

- Kellem lit-tabib qabel tiehu TUKYSA jekk għandek problemi bil-fwied. Matul it-trattament tiegħek, it-tabib tiegħek se jagħmel testijiet biex jara jekk il-fwied tiegħek jaħdimx sew.
- TUKYSA jista' jikkawża dijarea severa. Kellem lit-tabib tiegħek minnufih mal-ewwel sinjal ta' dijarea (ippurgar mahlul) u jekk id-dijarea tiegħek tippersisti flimkien ma' dardir u/jew rimettar.
- TUKYSA jista' jagħmel ħsara lit-tarbija mhux imwielta meta jittiehed minn mara tqila. Kellem lit-tabib tiegħek qabel tiehu TUKYSA jekk taħseb li tista' tkun tqila jew qed tippjana li jkollok tarbija. Ara s-sezzjoni dwar "Tqala u treddigh" hawn taht.

Tfal u adolexxenti

TUKYSA m'għandux jintuża fi tfal li għandhom inqas minn 18-il sena. Is-sigurtà ta' TUKYSA u l-effettività tiegħu għadhom ma ġewx studjati f'dan il-grupp ta' età.

Mediċini oħra u TUKYSA

Ghid lit-tabib jew lill-ispizjar tiegħek jekk qed tiehu, haadt dan l-aħħar jew tista' tiehu xi mediċini oħra.

Xi mediċini jistgħu jaffettwaw il-mod kif TUKYSA jaħdem jew TUKYSA jista' jaffettwa l-mod kif jaħdmu. Dawn il-mediċini jinkludu xi mediċini fil-gruppi li ġejjin:

- St John's wort – prodott mill-ħxejjex użat biex tiġi ttrattata d-depressjoni
- itraconazole, ketoconazole, voriconazole, posaconazole – użati biex jiġu ttrattati infezzjonijiet ikkawżati minn fungi
- rifampicin – użati biex jiġu ttrattati infezzjonijiet ikkawżati minn batterja
- darunavir, saquinavir, tipranavir – użati biex tiġi ttrattata l-HIV
- phenytoin, carbamazepine – użati biex jiġu ttrattati l-epilessija jew kondizzjoni tal-wieċ li tikkawża uġiġħ imsejja nevralgija trigeminali jew biex jiġi kkontrollat disturb serju tal-burdata meta mediċini oħra ma jaħdmux
- buspirone – użat biex jiġu ttrattati ċerti problemi ta' saħħa mentali
- sirolimus, tacrolimus - użati għall-kontroll tar-rispons immunitarju ta' ġismek wara trapjant
- digoxin – użat biex jiġu ttrattati problemi tal-qalb
- lomitapide, lovastatin – użati biex jiġu ttrattati livelli mhux normali ta' kolesterol
- alfentanil - użat għas-solliet tal-uġiġħ
- avanafil, vardenafil – użati biex tiġi ttrattata d-disfunzjoni erettili
- darifenacin – użat biex tiġi ttrattata l-inkontinenza urinaria
- midazolam, triazolam – użati biex jiġu ttrattati aċċessjonijiet, disturbi ta' ansjetà, paniku, aġitazzjoni, u insomnija
- repaglinide – użat biex tiġi ttrattata d-dijabete ta' tip 2
- ebastine – antistamina użat biex jiġu ttrattati r-rinite allergika stagjonali u perenni u r-rinokonguntivite
- everolimus, ibrutinib – użati biex jiġu ttrattati ċerti tipi ta' kanċer
- naloxegol – użat biex tiġi ttrattata l-istitikezza

Tqala u treddigh

TUKYSA jista' jikkawża effetti li jagħmlu ħsara lit-tarbija mhux imwielta meta jittiehed minn mara tqila. It-tabib tiegħek se jagħmel test tat-tqala qabel tibda tiehu TUKYSA.

- Jekk inti **tqila**, taħseb li **tista' tkun tqila** jew qed **tippjana li jkollok tarbija**, **itlob il-parir tat-**

tabib tieghek qabel tiehu din il-medicina. It-tabib se jiżen il-benefiċċju potenzjali għalik kontra r-riskju għat-tarbija mhux imwiela.

- **Uża metodu ta' kontraċezzjoni affidabbli** biex tevita li tohroġ tqila waqt li qed tiehu TUKYSA u għal ġimgħa wara l-aħħar doża.
- **Jekk inti raġel u għandek siehba sesswali mara li tista' tohroġ tqila, uża metodu affidabbli ta' kontraċezzjoni** biex tevita t-tqala waqt li qed tiehu TUKYSA u għal mill-inqas ġimgħa wara l-aħħar doża
- Jekk **tohroġ tqila** waqt it-trattament b'TUKYSA, **għid lit-tabib**. It-tabib se jiżen il-benefiċċju potenzjali għalik li tkompli b'din il-medicina kontra r-riskju għat-tarbija mhux imwiela.

Mhux magħruf jekk TUKYSA jgħaddix fil-ħalib tas-sider.

- Jekk qed **tredda'** jew **tippjana li tredda'**, **staqsi lit-tabib tieghek** għal parir qabel tiehu din il-medicina. Inti m'għandekx tredda' waqt it-trattament b'TUKYSA u għal mill-inqas ġimgħa wara l-aħħar doża. Kellem lit-tabib tieghek dwar l-aħjar mod kif titma' lit-tarbija tieghek waqt it-trattament.

Jekk għandek xi mistoqsijiet, **staqsi lit-tabib jew lill-ispizjar tieghek** għal parir qabel tiehu TUKYSA.

Sewqan u thaddim ta' magni

TUKYSA mhux mistenni li jkollu effett fuq il-hila biex issuq jew thaddem magni. Madankollu, inti responsabbli biex tiddeċiedi jekk għandekx issuq vettura bil-mutur jew twettaq xogħlijiet oħra li jeħtieġu aktar konċentrazzjoni.

TUKYSA fih sodium u potassium

Din il-medicina fiha 55.3 mg sodium (il-komponent prinċipali tal-melħ tat-tisjir/li jintuża mal-ikel) f'kull doża ta' 300 mg. Dan huwa ekwivalenti għal 2.75% tal-ammont massimu rakkomandat ta' sodium li għandu jittiehed kuljum mad-dieta minn adult.

Din il-medicina fiha 60.6 mg ta' potassium f'kull doża ta' 300 mg. Dan għandu jitqies f'pazjenti li jbatu minn tnaqqis fil-funzjoni tal-kliwi jew f'pazjenti li jikkontrollaw l-ammont ta' potassium li jieħdu fid-dieta.

3. Kif għandek tiehu TUKYSA

Dejjem għandek tiehu din il-medicina skont il-parir eżatt tat-tabib jew l-ispizjar tieghek. Iċċekkja mat-tabib jew mal-ispizjar tieghek jekk ikollok xi dubju.

Dożaġġ

Id-doża rakkomandata hija 300 mg (żewġ pilloli ta' 150 mg) mill-ħalq darbtejn kuljum.

It-tabib tieghek jista' jbidel id-doża tieghek ta' TUKYSA jekk ikollok ċerti effetti sekondarji. Sabiex jagħtik doża aktar baxxa, it-tabib tieghek jista' jippreskrivi pilloli ta' 50 mg.

Metodu ta' kif għandu jingħata

TUKYSA jista' jittiehed mal-ikel jew bejn l-ikket.

- Ibla' l-pilloli shaħ, wahda wara l-oħra.
- Hu kull doża b'madwar 12-il siegħa bejniethom fl-istess hinijiet kuljum.
- M'għandekx tomgħod jew tfarrak il-pillola.
- Iżżidx doża oħra jekk tirremetti wara li tiehu TUKYSA iżda kompli bid-doża skedata li jmiss.

Jekk tiehu TUKYSA aktar milli suppost

Kellem lil tabib jew spizjar minnufih. Jekk possibbli, urihom il-pakkett.

Jekk tinsa tiehu TUKYSA

M'ghandekx tiehu doża doppja biex tpatti għal kull doża li tkun insejt tiehu. Hu d-doża li jmiss fil-hin skadat.

Jekk tiegħaf tiehu TUKYSA

TUKYSA huwa trattament fit-tul u għandek tiehdu b'mod kontinwu. **Tiqafx tiehu TUKYSA** mingħajr ma tkellem lit-tabib tiegħek.

Wagt li qed tiehu TUKYSA

- Skont l-effetti sekondarji li jkollok, it-tabib tiegħek jista' jirrakkomanda li tnaqqas id-doża tiegħek jew li twaqqaf it-trattament temporanjament.
- It-tabib tiegħek se jiċċekkja wkoll il-funzjoni tal-fwied tiegħek waqt it-trattament b'TUKYSA.

4. Effetti sekondarji possibbli

Bhal kull mediċina oħra, din il-mediċina tista' tikkawża effetti sekondarji, għalkemm ma jidhrux f'kulhadd. L-effetti sekondarji li ġejjin jistgħu jsejtnu b'din il-mediċina.

Komuni hafna (jistgħu jaffettwaw aktar minn persuna waħda minn kull 10):

- dijarea;
- tqalligh (nawsja);
- tirremetti;
- ġrieħi fil-ħalq, infjammazzjoni tal-ħalq, ulċeri fil-ħalq;
- problemi bil-fwied, li jistgħu jikkawżaw ħakk, sfuriġa fl-għajnejn u l-ġilda, awrina skura u wġigh jew skonfort fil-parti ta' fuq tal-istonku;
- raxx;
- uġigh fil-ġogi;
- telf fil-piż;
- tinfarag.

Għid lit-tabib jew lill-ispizjar tiegħek jekk tinnota effetti sekondarji.

Rappurtar tal-effetti sekondarji

Jekk ikollok xi effett sekondarju kellem lit-tabib jew lill-ispizjar tiegħek. Dan jinkludi xi effett sekondarju possibbli li mhuwiex elenkat f'dan il-fuljett. Tista' wkoll tirrapporta effetti sekondarji direttament permezz tas-sistema ta' rappurtar nazzjonali mnizzla f'[Appendiċi V](#). Billi tirrapporta l-effetti sekondarji tista' tgħin biex tiġi pprovduta aktar informazzjoni dwar is-sigurtà ta' din il-mediċina.

5. Kif taħzen TUKYSA

Żomm din il-mediċina fejn ma tidhirx u ma tintlaħaqx mit-tfal.

Tużax din il-mediċina wara d-data ta' meta tiskadi li tidher fuq il-folja u l-kartuna. Id-data ta' meta tiskadi tirreferi għall-aħħar ġurnata ta' dak ix-xahar.

Dan il-prodott mediċinali m'għandux bżonn hażna speċjali.

Tarmix mediċini mal-ilma tad-dranagġ jew mal-iskart domestiku. Staqsi lill-ispizjar tiegħek dwar kif għandek tarmi mediċini li m'għadekx tuża. Dawn il-miżuri jgħinu għall-protezzjoni tal-ambjent.

6. Kontenut tal-pakkett u informazzjoni ohra

X'fih TUKYSA

Is-sustanza attiva hija tucatinib. Kull pillola miksija b'rita fiha jew 50 mg jew 150 mg ta' tucatinib.

Is-sustanzi mhux attivi l-oħra huma:

- Qalba tal-pillola - copovidone, crosopovidone, sodium chloride, potassium chloride, sodium hydrogen carbonate, silica, colloidal anidru, magnesium stearate, microcrystalline cellulose (ara sezzjoni 2 "TUKYSA fih sodium u potassium").
- Kisja bir-rita – poly (vinyl alcohol), titanium dioxide, macrogol, talc, yellow iron oxide.

Kif jidher TUKYSA u l-kontenut tal-pakkett

TUKYSA 50 mg pilloli miksija b'rita (pilloli) huma tondi, sofor u mnaqqxa b'"TUC" fuq naħa waħda u "50" fuq in-naħa l-oħra.

TUKYSA 150 mg pilloli miksija b'rita (pilloli) huma ovali, sofor, u mnaqqxa b'"TUC" fuq naħa waħda u "150" fuq in-naħa l-oħra.

TUKYSA huwa pprovdut f'folji tal-fojl tal-aluminju. Kull pakkett fih:

TUKYSA 50 mg pilloli miksija b'rita

- 88 pillola (11-il folja ta' 8 pilloli kull wieħed).

TUKYSA 150 mg pilloli miksija b'rita

- 84 pillola (21 folja ta' 4 pilloli kull wieħed).

Jista' jkun li mhux il-pakketti tad-daqsijiet kollha jkunu fis-suq.

Detentur tal-Awtorizzazzjoni għat-Tqeghid fis-Suq

Pfizer Europe MA EEIG
Boulevard de la Plaine 17
1050 Bruxelles
Il-Belġju

Manifattur

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

Jew

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

Għal kull tagħrif dwar din il-medicina, jekk jogħġbok ikkuntattja lir-rappreżentant lokali tad-Detentur tal-Awtorizzazzjoni għat-Tqeghid fis-Suq:

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

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

Κύπρος

Genesis Pharma (Cyprus) Ltd
Τηλ: +357 22 765715

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

Sverige

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

Dan il-fuljett kien rivedut l-ahhar f'

Informazzjoni dettaljata dwar din il-medicina tinsab fuq is-sit elettroniku tal-Aġenzija Ewropea għall-Medicini: <https://www.ema.europa.eu>.