

BIJLAGE I
SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

TUKYSA 50 mg filmomhulde tabletten
TUKYSA 150 mg filmomhulde tabletten

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

TUKYSA 50 mg filmomhulde tabletten

Elke filmomhulde tablet bevat 50 mg tucatinib

TUKYSA 150 mg filmomhulde tabletten

Elke filmomhulde tablet bevat 150 mg tucatinib

Hulpstoffen met bekend effect

Elke filmomhulde tablet van 150 mg bevat 27,64 mg natrium en 30,29 mg kalium.
Een dosis TUKYSA bevat 55,3 mg natrium en 60,6 mg kalium.

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Filmomhulde tablet (tablet).

TUKYSA 50 mg filmomhulde tabletten

Ronde, gele, filmomhulde tablet, met de inscriptie 'TUC' aan één zijde en '50' aan de andere zijde. De tablet van 50 mg heeft een diameter van ongeveer 8 mm.

TUKYSA 150 mg filmomhulde tabletten

Ovaalvormige, gele, filmomhulde tablet, met de inscriptie 'TUC' aan één zijde en '150' aan de andere zijde. De tablet van 150 mg is ongeveer 17 mm lang en 7 mm breed.

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

TUKYSA is geïndiceerd in combinatie met trastuzumab en capecitabine voor de behandeling van volwassen patiënten met HER2-positieve, lokaal gevorderde of gemetastaseerde borstkanker, die ten minste 2 voorafgaande anti-HER2-behandelschema's hebben gekregen.

4.2 Dosering en wijze van toediening

Behandeling met TUKYSA dient te worden gestart door en onder het toezicht te staan van een arts die ervaring heeft in de toediening van geneesmiddelen tegen kanker.

Dosering

De aanbevolen dosering is 300 mg tucatinib (twee tabletten van 150 mg) die tweemaal daags continu moeten worden ingenomen in combinatie met trastuzumab en capecitabine, in doses die beschreven worden in tabel 1. Raadpleeg voor aanvullende informatie de Samenvatting van de productkenmerken

(SPC) voor het gelijktijdig toegediende trastuzumab en capecitabine. De componenten van de behandeling kunnen in willekeurige volgorde worden toegediend.

Tabel 1: Aanbevolen dosering

Behandeling	Dosis	Behandelingsdagen	Tijdstip t.o.v. inname van voedsel
Tucatinib	300 mg oraal tweemaal daags	Continu	Met of zonder een maaltijd
Capecitabine	1.000 mg/m ² oraal tweemaal daags	Dag 1 tot en met 14 elke 21 dagen	Binnen 30 minuten na een maaltijd
Trastuzumab Intraveneuze dosering			
Aanvangsdosis	8 mg/kg intraveneus	Dag 1	Niet van toepassing
Daaropvolgende doses	6 mg/kg intraveneus	Elke 21 dagen	
OF			
Subcutane dosering	600 mg subcutaan	Elke 21 dagen	

Behandeling met TUKYSA moet worden voortgezet tot ziekteprogressie of onaanvaardbare toxiciteit.

Overgeslagen dosis

Wanneer een dosis is overgeslagen, dient de patiënt de volgende dosis op het gebruikelijke, geplande tijdstip in te nemen.

Aanpassing van de dosis

De aanbevolen aanpassingen van de dosis tucatinib voor patiënten met bijwerkingen (zie rubriek 4.8) worden gegeven in tabel 2 en 3. Raadpleeg de SPC voor gelijktijdig toegediend trastuzumab en capecitabine voor dosisaanpassingen als vermoed wordt dat toxiciteiten het gevolg zijn van die therapieën.

Tabel 2: Aanbevolen dosisverlagingen van tucatinib in geval van bijwerkingen

Dosisniveau	Dosis tucatinib
Aanbevolen startdosis	300 mg tweemaal daags
Eerste dosisverlaging	250 mg tweemaal daags
Tweede dosisverlaging	200 mg tweemaal daags
Derde dosisverlaging	150 mg tweemaal daags ¹

1. TUKYSA dient definitief te worden stopgezet bij patiënten die 150 mg oraal tweemaal daags niet kunnen verdragen.

Tabel 3: Aanbevolen dosisaanpassingen van tucatinib in geval van bijwerkingen

Bijwerking	Ernst ¹	Doseringsaanpassing tucatinib
Diarree	Graad 1 en 2	Een dosisaanpassing is niet nodig.
	Graad 3 zonder antidiarreebehandeling	Passende medische therapie instellen of intensifiëren. De behandeling met tucatinib onderbreken tot herstel tot \leq graad 1, daarna de behandeling met tucatinib hervatten op hetzelfde dosisniveau.
	Graad 3 met antidiarreebehandeling	Passende medische therapie instellen of intensifiëren. De behandeling met tucatinib onderbreken tot herstel tot \leq graad 1, daarna de behandeling met tucatinib hervatten op het volgende lagere dosisniveau.
	Graad 4	De behandeling met tucatinib definitief stopzetten.
Verhoogd ALAT, ASAT of totaal bilirubine ²	Bilirubine graad 1 ($> \text{ULN}$ tot $1,5 \times \text{ULN}$)	Een dosisaanpassing is niet nodig.
	Bilirubine graad 2 ($> 1,5$ tot $3 \times \text{ULN}$)	De behandeling met tucatinib onderbreken tot herstel tot \leq graad 1, daarna de behandeling met tucatinib hervatten op hetzelfde dosisniveau.
	ALAT of ASAT graad 3 (> 5 tot $20 \times \text{ULN}$) OF Bilirubine graad 3 (> 3 tot $10 \times \text{ULN}$)	De behandeling met tucatinib onderbreken tot herstel tot \leq graad 1, daarna de behandeling met tucatinib hervatten op het volgende lagere dosisniveau.
	ALAT of ASAT graad 4 ($> 20 \times \text{ULN}$) OF Bilirubine graad 4 ($> 10 \times \text{ULN}$)	De behandeling met tucatinib definitief stopzetten.
	ALAT of ASAT $> 3 \times \text{ULN}$ EN Bilirubine $> 2 \times \text{ULN}$	De behandeling met tucatinib definitief stopzetten.
Andere bijwerkingen	Graad 1 en 2	Een dosisaanpassing is niet nodig.
	Graad 3	De behandeling met tucatinib onderbreken tot herstel tot \leq graad 1, daarna de behandeling met tucatinib hervatten op het volgende lagere dosisniveau.
	Graad 4	De behandeling met tucatinib definitief stopzetten.

1. Graden gebaseerd op *National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events* versie 4.03

2. Afkortingen: ULN = *upper limit of normal* (bovengrens van het normale bereik);

ALAT = alanineaminotransferase; ASAT = aspartaataminotransferase

Gelijktijdige toediening met CYP2C8-remmers

Gelijktijdig gebruik met sterke CYP2C8-remmers dient te worden vermeden. Als gelijktijdige toediening met een sterke CYP2C8-remmer niet kan worden vermeden, dient de startdosis tucatinib te worden verlaagd tot 100 mg oraal tweemaal daags. Na stopzetting van de sterke CYP2C8-remmer dient na 3 eliminatiehalfwaardetijden de behandeling met tucatinib te worden hervat op de dosis die werd ingenomen voordat de remmer werd ingesteld (zie rubriek 4.4 en rubriek 4.5). Monitoring voor toxiciteit als gevolg van TUKYSA dient te worden geïntensiveerd bij gelijktijdige toediening met matige CYP2C8-remmers.

Speciale populaties

Ouderen

Een dosisaanpassing is niet nodig voor patiënten van ≥ 65 jaar (zie rubriek 5.2). Tucatinib is niet

onderzocht bij patiënten ouder dan 80 jaar.

Nierfunctiestoornis

Een dosisaanpassing is niet nodig voor patiënten met een lichte, matige of ernstige nierfunctiestoornis (zie rubriek 5.2).

Leverfunctiestoornis

Een dosisaanpassing is niet nodig voor patiënten met een lichte of matige leverfunctiestoornis (zie rubriek 5.2). Voor patiënten met een ernstige leverfunctiestoornis (Child-Pugh C) wordt een lagere startdosis van 200 mg oraal tweemaal daags aanbevolen.

Pediatrische patiënten

De veiligheid en werkzaamheid van TUKYSA bij pediatrische patiënten zijn niet vastgesteld. Er zijn geen gegevens beschikbaar.

Wijze van toediening

TUKYSA is bestemd voor oraal gebruik. De tabletten dienen in hun geheel te worden doorgeslikt en niet te worden gekauwd, verkruid of gedeeld vóór het doorslikken (zie rubriek 5.2).

TUKYSA dient met een tussenperiode van ongeveer 12 uur te worden ingenomen, elke dag op hetzelfde tijdstip, met of zonder een maaltijd. TUKYSA mag tegelijkertijd met capecitabine worden ingenomen.

4.3 Contra-indicaties

Overgevoeligheid voor de werkzame stof of voor een van de in rubriek 6.1 vermelde hulpstoffen.

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

Laboratoriumtests

Verhoogd ALAT, ASAT en bilirubine

Verhoogd ALAT, ASAT en bilirubine zijn gemeld tijdens behandeling met tucatinib (zie rubriek 4.8). ALAT, ASAT en totaal bilirubine dienen elke drie weken of zoals klinisch geïndiceerd, te worden gemonitord. Op basis van de ernst van de bijwerking dient de behandeling met tucatinib te worden onderbroken en daarna dient de dosis te worden verlaagd of dient de behandeling met tucatinib definitief te worden stopgezet (zie rubriek 4.2).

Verhoogd creatinine zonder nierfunctiestoornis

Stijging van serumcreatinine (gemiddelde stijging 30%) is waargenomen en was het gevolg van het remmend effect op renaal tubulair transport van creatinine zonder effect op de glomerulaire functie (zie rubriek 4.8). Er kan overwogen worden om andere markers zoals BUN, cystatine C of berekende glomerulaire filtratiesnelheid (GFR), die niet zijn gebaseerd op creatinine, te gebruiken om na te gaan of de nierfunctie verstoord is.

Diarree

Diarree, waaronder ernstige voorvallen zoals dehydratie, hypotensie, acuut nierletsel en overlijden, zijn gemeld tijdens behandeling met tucatinib (zie rubriek 4.8). Als zich diarree voordoet, dienen antidiarrhoica te worden toegediend als klinisch geïndiceerd. Voor diarree van graad ≥ 3 dient de behandeling met tucatinib te worden onderbroken en daarna dient de dosis te worden verlaagd of dient de behandeling met tucatinib definitief te worden stopgezet (zie rubriek 4.2). Snelle medische behandeling dient ook te worden ingesteld in geval van aanhoudende diarree van graad 2 gelijktijdig met misselijkheid en/of braken van graad ≥ 2 . Diagnostische tests dienen als klinisch geïndiceerd te worden uitgevoerd bij diarree van graad 3 of 4 of bij diarree van iedere graad met complicerende kenmerken (dehydratie, koorts, neutropenie) om infectieuze oorzaken uit te sluiten.

Embryofoetale toxiciteit

Op basis van bevindingen van dieronderzoek en het werkingsmechanisme van tucatinib kan tucatinib schadelijke effecten hebben op de foetus wanneer het wordt toegediend aan een zwangere vrouw. In dieronderzoek naar de voortplanting veroorzaakte de toediening van tucatinib aan drachtige konijnen tijdens organogenese afwijkingen aan de foetus van de konijnen wanneer het moederdier werd blootgesteld in een mate die vergelijkbaar is met de klinische blootstellingen bij de aanbevolen dosis.

Zwangere vrouwen dienen te worden geïnformeerd over het potentiële risico voor een foetus. Vrouwen die zwanger kunnen worden, dienen geadviseerd te worden effectieve anticonceptie te gebruiken tijdens en gedurende ten minste 1 week na de laatste dosis van de behandeling (zie rubriek 4.6). Mannelijke patiënten met een vrouwelijke partner die zwanger kan worden, moet ook worden geadviseerd een effectieve anticonceptiemethode te gebruiken tijdens en gedurende ten minste 1 week na de laatste dosis van de behandeling.

Gevoelige CYP3A-substraten

Tucatinib is een sterke CYP3A-remmer. Hierdoor kan tucatinib een interactie vertonen met geneesmiddelen die worden gemetaboliseerd door CYP3A, wat kan leiden tot verhoogde plasmaconcentraties van het andere product (zie rubriek 4.5). Wanneer tucatinib tegelijkertijd met andere geneesmiddelen wordt toegediend, moet de SPC van het andere product worden geraadpleegd voor de aanbevelingen met betrekking tot gelijktijdige toediening met CYP3A-remmers. Gelijktijdige behandeling van tucatinib met CYP3A-substraten moet worden vermeden wanneer minimale concentratieveranderingen kunnen leiden tot ernstige of levensbedreigende bijwerkingen. Als gelijktijdig gebruik niet kan worden vermeden, dient de dosering van het CYP3A-substraat te worden verlaagd in overeenstemming met de SPC van het gelijktijdig gebruikte geneesmiddel.

P-gp-substraten

Gelijktijdig gebruik van tucatinib met een P-gp-substraat verhoogde de plasmaconcentraties van het P-gp-substraat, wat kan leiden tot verhoogde toxiciteit als gevolg van een P-gp-substraat. Er dient overwogen te worden de dosis P-gp-substraten (waaronder gevoelige intestinale substraten zoals dabigatran) te verlagen in overeenstemming met de SPC van het gelijktijdig gebruikte geneesmiddel en P-gp-substraten dienen met voorzichtigheid te worden toegediend wanneer minimale concentratieveranderingen kunnen leiden tot ernstige of levensbedreigende toxiciteiten.

Sterke CYP3A-/matige CYP2C8-inductoren

Gelijktijdig gebruik van tucatinib met een sterke CYP3A-inductor of matige CYP2C8-inductor verlaagde de concentraties van tucatinib, waardoor de werking van tucatinib kan afnemen. Gelijktijdig gebruik met een sterke CYP3A-inductor of matige CYP2C8-inductor dient te worden vermeden.

Sterke/matige CYP2C8-remmers

Gelijktijdig gebruik van tucatinib met een sterke CYP2C8-remmer verhoogde de concentraties van tucatinib, waardoor het risico op toxiciteit als gevolg van tucatinib kan toenemen. Gelijktijdig gebruik met sterke CYP2C8-remmers dient te worden vermeden (zie rubriek 4.2).

Er zijn geen klinische gegevens over de invloed van gelijktijdig gebruik van matige CYP2C8-remmers op de concentraties tucatinib. Bij matige CYP2C8-remmers dient de monitoring voor toxiciteit als gevolg van tucatinib te worden geïntensiveerd.

Informatie over hulpstoffen

Dit geneesmiddel bevat 55,3 mg natrium per dosis van 300 mg. Dit komt overeen met 2,75% van de aanbevolen maximale dagelijkse inname van natrium voor een volwassene.

Dit geneesmiddel bevat 60,6 mg kalium per dosis van 300 mg. Voorzichtigheid is geboden bij patiënten met een nierfunctiestoornis of patiënten op een gecontroleerd kaliumdieet (dieet met een laag kaliumgehalte).

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

Tucatinib wordt voornamelijk gemetaboliseerd door CYP2C8. Tucatinib is een op het metabolisme gebaseerde inactivator van CYP3A en heeft een remmend effect op renale transporteiwitten van metformine en creatinine. Tucatinib is een substraat van P-gp.

Effecten van andere geneesmiddelen op tucatinib

CYP3A-/CYP2C8-inductoren

Een klinisch onderzoek naar geneesmiddelinteracties toonde aan dat gelijktijdige toediening van een enkelvoudige dosis van 300 mg tucatinib met rifampicine (een sterke CYP3A- en matige CYP2C8-inductor) leidde tot een verlaging van de concentraties van tucatinib (0,6-voudige C_{\max} [90%-BI: 0,5; 0,8] en 0,5-voudige AUC [90%-BI: 0,4; 0,6]). Gelijktijdige toediening van tucatinib met sterke CYP3A- of matige CYP2C8-inductoren, zoals rifampicine, fenytoïne, sint-janskruid of carbamazepine, moet worden vermeden omdat dit kan leiden tot een verminderde werking van tucatinib (zie rubriek 4.4).

CYP2C8-remmers

Een klinisch onderzoek naar geneesmiddelinteracties toonde aan dat gelijktijdige toediening van een enkelvoudige dosis van 300 mg tucatinib met gemfibrozil (een sterke CYP2C8-remmer) leidde tot een verhoging van de concentraties van tucatinib (1,6-voudige C_{\max} [90%-BI: 1,5; 1,8] en 3,0-voudige AUC [90%-BI: 2,7; 3,5]). Gelijktijdige toediening van tucatinib met sterke CYP2C8-remmers zoals gemfibrozil moet worden vermeden omdat dit kan leiden tot een verhoogd risico op toxiciteit als gevolg van tucatinib (zie rubriek 4.4).

CYP3A-remmers

Een klinisch onderzoek naar geneesmiddelinteracties toonde aan dat gelijktijdige toediening van een enkelvoudige dosis van 300 mg tucatinib met itraconazol (een sterke CYP3A-remmer) leidde tot een verhoging van de concentraties van tucatinib (1,3-voudige C_{\max} [90%-BI: 1,2; 1,4] en 1,3-voudige AUC [90%-BI: 1,3; 1,4]). Een dosisaanpassing is niet nodig.

Protonpompremmers

Op basis van klinisch onderzoek naar geneesmiddelinteracties dat is uitgevoerd met tucatinib werden geen geneesmiddelinteracties waargenomen wanneer tucatinib werd gecombineerd met omeprazol (een protonpompremmer). Een dosisaanpassing is niet nodig.

Effecten van tucatinib op andere geneesmiddelen

CYP3A-substraten

Tucatinib is een sterke CYP3A-remmer. Een klinisch onderzoek naar geneesmiddelinteracties toonde aan dat gelijktijdige toediening van tucatinib met midazolam (een gevoelig CYP3A-substraat) tot een verhoging van de concentraties van midazolam leidde (3,0-voudige C_{\max} [90%-BI: 2,6; 3,4] en 5,7-voudige AUC [90%-BI: 5,0; 6,5]). Gelijktijdige toediening van tucatinib met gevoelige CYP3A-substraten zoals alfentanil, avanafil, buspiron, darifenacine, darunavir, ebastine, everolimus, ibrutinib, lomitapide, lovastatine, midazolam, naloxegol, saquinavir, simvastatine, sirolimus, tacrolimus, tipranavir, triazolam en vardenafil kan leiden tot een toegenomen systemische blootstelling aan deze middelen, waardoor de toxiciteit die gepaard gaat met een CYP3A-substraat kan toenemen. Gelijktijdig gebruik van tucatinib met CYP3A-substraten, wanneer minimale concentratieveranderingen kunnen leiden tot ernstige of levensbedreigende toxiciteiten, dient te worden vermeden. Als gelijktijdig gebruik niet kan worden vermeden, dient de dosering van het

CYP3A-substraat te worden verlaagd in overeenstemming met de SPC van het gelijktijdig gebruikte geneesmiddel.

P-gp-substraten

Een klinisch onderzoek naar geneesmiddelinteracties toonde aan dat gelijktijdige toediening van tucatinib met digoxine (een gevoelig P-gp-substraat) leidde tot een verhoging van de digoxineconcentraties (2,4-voudige C_{\max} [90%-BI: 1,9; 2,9] en 1,5-voudige AUC [90%-BI: 1,3; 1,7]). Gelijktijdig gebruik van tucatinib met een P-gp-substraat kan leiden tot een verhoging van de plasmaconcentraties van het P-gp-substraat, wat kan leiden tot verhoogde toxiciteit die gepaard gaat met het P-gp-substraat. Er dient overwogen te worden de dosis P-gp-substraten (waaronder gevoelige intestinale substraten zoals dabigatran) te verlagen in overeenstemming met de SPC van het gelijktijdig gebruikte geneesmiddel en P-gp-substraten dienen met voorzichtigheid te worden toegediend wanneer minimale concentratieveranderingen kunnen leiden tot ernstige of levensbedreigende toxiciteiten (zie rubriek 4.4).

CYP2C8-substraten

Een klinisch onderzoek naar geneesmiddelinteracties toonde aan dat gelijktijdige toediening van tucatinib met repaglinide (een CYP2C8-substraat) leidde tot een verhoging van de repaglinideconcentraties (1,7-voudige C_{\max} [90%-BI: 1,4; 2,1] en 1,7-voudige AUC [90%-BI: 1,5; 1,9]). Een dosisaanpassing is niet nodig.

MATE1/2-K-substraten

Een klinisch onderzoek naar geneesmiddelinteracties toonde aan dat gelijktijdige toediening van tucatinib met metformine (een MATE1/2-K-substraat) leidde tot een verhoging van de metformineconcentraties (1,1-voudige C_{\max} [90%-BI: 1,0; 1,2] en 1,4-voudige AUC [90%-BI: 1,2; 1,5]). Tucatinib verlaagde de renale klaring van metformine zonder enig effect op de GFR, zoals gemeten met behulp van de klaring van iohexol en cystatine C in serum. Een dosisaanpassing is niet nodig.

CYP2C9-substraten

Op basis van klinisch onderzoek naar geneesmiddelinteracties dat is uitgevoerd met tucatinib werden geen geneesmiddelinteracties waargenomen wanneer tucatinib werd gecombineerd met tolbutamide (een gevoelig CYP2C9-substraat). Een dosisaanpassing is niet nodig.

4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

Vrouwen die zwanger kunnen worden/Anticonceptie bij mannen en vrouwen

Op basis van bevindingen bij dieren kan tucatinib schadelijke farmacologische effecten veroorzaken wanneer het wordt toegediend aan vrouwen tijdens de zwangerschap en/of op de foetus/het pasgeboren kind. Vrouwen die zwanger kunnen worden, moet worden geadviseerd dat ze moeten vermijden zwanger te worden en dat ze effectieve anticonceptie moeten gebruiken tijdens en gedurende ten minste 1 week na de behandeling. Mannelijke patiënten met een vrouwelijke partner die zwanger kan worden, moet ook worden geadviseerd effectieve anticonceptie te gebruiken tijdens en gedurende ten minste 1 week na de behandeling (zie rubriek 4.4).

Raadpleeg ook rubriek 4.6 van de voorschrijfinformatie voor trastuzumab en capecitabine.

Zwangerschap

Er zijn geen gegevens over het gebruik van tucatinib bij zwangere vrouwen. Uit dieronderzoek is reproductietoxiciteit gebleken (zie rubriek 5.3). TUKYSA mag niet tijdens de zwangerschap worden gebruikt, tenzij de klinische toestand van de vrouw behandeling met tucatinib noodzakelijk maakt. De zwangerschapsstatus van vrouwen die zwanger kunnen worden, moet worden gecontroleerd voordat een behandeling met tucatinib wordt ingesteld. Als de patiënt zwanger wordt tijdens de behandeling, moet het potentiële gevaar voor de foetus/het pasgeboren kind aan de patiënt worden uitgelegd.

Borstvoeding

Het is niet bekend of tucatinib/metabolieten in de moedermelk wordt/worden uitgescheiden. Risico voor pasgeborenen/zuigelingen kan niet worden uitgesloten. Borstvoeding moet worden gestaakt tijdens behandeling met TUKYSA. Borstvoeding mag 1 week na de behandeling worden hervat.

Vruchtbaarheid

Er is geen onderzoek naar de vruchtbaarheid bij mannen of vrouwen uitgevoerd. Op basis van bevindingen afkomstig van dieronderzoek kan tucatinib de vruchtbaarheid verstoren bij vrouwen die vruchtbaar zijn (zie rubriek 5.3).

4.7 Beïnvloeding van de rijvaardigheid en het vermogen om machines te bedienen

TUKYSA heeft geen of een verwaarloosbare invloed op de rijvaardigheid en op het vermogen om machines te bedienen. Er moet rekening worden gehouden met de klinische toestand van de patiënt wanneer de patiënt wordt beoordeeld op het kunnen uitvoeren van taken die inschattingsvermogen, motorische of cognitieve vaardigheden vergen.

4.8 Bijwerkingen

Samenvatting van het veiligheidsprofiel

De meest gemelde bijwerkingen van graad 3 en 4 ($\geq 5\%$) tijdens behandeling zijn diarree (13%), ALAT verhoogd (6%) en ASAT verhoogd (5%).

Ernstige bijwerkingen kwamen voor bij 29% van de patiënten die werden behandeld met tucatinib, en omvatten diarree (4%), braken (3%) en misselijkheid (2%).

Bijwerkingen die leidden tot stopzetting van de behandeling met TUKYSA, kwamen voor bij 6% van de patiënten; de meest voorkomende bijwerkingen die leidden tot stopzetting van behandeling, waren diarree (1%) en ALAT verhoogd (1%). Bijwerkingen die leidden tot een dosisverlaging van TUKYSA, kwamen voor bij 23% van de patiënten; de meest voorkomende bijwerkingen die leidden tot een dosisverlaging, waren diarree (6%), ALAT verhoogd (5%) en ASAT verhoogd (4%).

Lijst van bijwerkingen in tabelvorm

De gegevens die in deze rubriek worden samengevat, zijn een weerspiegeling van blootstelling aan TUKYSA bij 431 patiënten met niet-reseceerbare lokaal gevorderde of gemetastaseerde HER2-positieve borstkanker die TUKYSA kregen in combinatie met trastuzumab en capecitabine in twee onderzoeken, HER2CLIMB en ONT-380-005 (zie rubriek 5.1). De mediane duur van blootstelling aan TUKYSA in deze onderzoeken bedroeg 7,4 maanden (bereik: < 0,1; 43,6).

De bijwerkingen die tijdens behandeling zijn waargenomen, worden in deze rubriek vermeld volgens frequentie categorie. Frequentie categorieën worden als volgt gedefinieerd: zeer vaak ($\geq 1/10$); vaak ($\geq 1/100$, < $1/10$); soms ($\geq 1/1.000$, < $1/100$); zelden ($\geq 1/10.000$, < $1/1.000$); zeer zelden (< $1/10.000$); niet bekend (kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald).

Tabel 4: Bijwerkingen

Systeem/orgaanklasse	Frequentie	Bijwerking
Ademhalingsstelsel-, borstkas- en mediastinumaandoeningen	Zeer vaak	Bloedneus
Maagdarmstelsel-aandoeningen	Zeer vaak	Diarree, misselijkheid, braken, stomatitis ¹
Huid- en onderhuidaandoeningen	Zeer vaak	Rash ²
Skeletspierstelsel- en bindweefsel-aandoeningen	Zeer vaak	Artralgie
Onderzoeken	Zeer vaak	ASAT verhoogd, ALAT verhoogd, bloed bilirubine verhoogd ³ , gewichtsafname

1. Stomatitis omvat stomatitis, orofaryngeale pijn, mondulceratie, orale pijn, lipulceratie, glossodynie, tongblaren, lipblaar, orale dysesthesie, tongulceratie, afte
2. Rash omvat uitslag maculopapulair, uitslag, acneiforme dermatitis, erytheem, uitslag vlekkelig, uitslag papulair, pustuleuze uitslag, uitslag pruritus, uitslag erythemateus, huidexfoliatie, urticaria, dermatitis allergisch, palmerytheem, plantair erytheem en huidtoxiciteit
3. Bloed bilirubine verhoogd omvat ook hyperbilirubinemie

Beschrijving van geselecteerde bijwerkingen

Verhoogd ALAT, ASAT of bilirubine

In HER2CLIMB kwam verhoogd ALAT, ASAT of bilirubine voor bij 41% van de patiënten die werden behandeld met tucatinib in combinatie met trastuzumab en capecitabine. Voorvallen van graad 3 en hoger kwamen voor bij 9% van de patiënten. Verhoogd ALAT, ASAT of bilirubine leidde tot een dosisverlaging bij 9% van de patiënten en tot stopzetting van de behandeling bij 1,5% van de patiënten. De mediane tijd tot optreden van om het even welke graad van verhoogd ALAT, ASAT of bilirubine bedroeg 37 dagen; 84% van de voorvallen verdween, met een mediane tijd van 22 dagen tot verdwijnen van het voorval. Monitoring en een dosisverlaging (waaronder stopzetting van de behandeling) moeten overwogen worden (zie rubriek 4.4).

Diarree

In HER2CLIMB kwam diarree voor bij 82% van de patiënten die werden behandeld met tucatinib in combinatie met trastuzumab en capecitabine. Voorvallen van diarree van graad 3 en hoger kwamen voor bij 13% van de patiënten. Twee patiënten die diarree van graad 4 ontwikkelden zijn daarna overleden, waarbij diarree heeft bijgedragen aan het overlijden. Bij 6% van de patiënten leidde diarree tot een dosisverlaging en bij 1% van de patiënten tot stopzetting van de behandeling. De mediane tijd tot optreden van om het even welke graad van diarree bedroeg 12 dagen; 81% van de voorvallen van diarree ging over, met een mediane tijd van 8 dagen tot herstel. Profylactisch gebruik van antidiarrhoica was niet noodzakelijk. Antidiarrhoica werden gebruikt in minder dan de helft van de behandelingscycli waarin voorvallen van diarree werden gemeld. De mediane duur van gebruik van een antidiarrhoicum bedroeg 3 dagen per cyclus (zie rubriek 4.4).

Verhoogd creatinine zonder nierfunctiestoornis

Stijging van serumcreatinine is waargenomen bij patiënten die werden behandeld met tucatinib en was het gevolg van het remmend effect op renaal tubulair transport van creatinine zonder effect op de glomerulaire functie. In klinische onderzoeken kwamen stijgingen van serumcreatinine (gemiddelde stijging met 30%) voor binnen de eerste cyclus van tucatinib. Serumcreatinine bleef verhoogd, maar stabiel gedurende de gehele behandeling en de stijging was reversibel bij beëindiging van de behandeling.

Speciale populaties

Ouderen

In het HER2CLIMB-onderzoek waren 82 patiënten die tucatinib kregen ≥ 65 jaar; daarvan waren 8 patiënten ≥ 75 jaar. De incidentie van ernstige bijwerkingen was 34% bij patiënten ≥ 65 jaar ten

opzichte van 28% bij patiënten < 65 jaar. Er waren te weinig patiënten van ≥ 75 jaar om verschillen in veiligheid te kunnen beoordelen.

Melding van vermoedelijke bijwerkingen

Het is belangrijk om na toelating van het geneesmiddel vermoedelijke bijwerkingen te melden. Op deze wijze kan de verhouding tussen voordelen en risico's van het geneesmiddel voortdurend worden gevolgd. Beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg wordt verzocht alle vermoedelijke bijwerkingen te melden via het nationale meldsysteem zoals vermeld in aanhangsel V.

4.9 Overdosering

Er is geen specifiek antidotum en het voordeel van hemodialyse bij de behandeling van overdosering met tucatinib is niet bekend. In het geval van een overdosering dient de behandeling met tucatinib te worden onderbroken en dienen algemene ondersteunende maatregelen te worden genomen.

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische categorie: antineoplastische middelen, proteïnekinaseremmers, ATC-code: L01EH03.

Werkingsmechanisme

Tucatinib is een omkeerbare, sterke en selectieve tyrosinekinaseremmer van HER2. In cellulaire signaleringsassays is tucatinib > 1.000-voudig selectiever voor HER2 dan voor de epidermale groeifactorreceptor. *In vitro* heeft tucatinib een remmend effect op de fosforylering van HER2 en HER3, wat leidt tot remming van neerwaartse celsignalering en celproliferatie, en afsterven van HER2-gedreven tumorcellen induceert. *In vivo* heeft tucatinib een remmend effect op de groei van HER2-gedreven tumoren, en de combinatie van tucatinib met trastuzumab vertoonde *in vitro* en *in vivo* een sterkere antitumorwerking dan met één van beide geneesmiddelen alleen.

Farmacodynamische effecten

Elektrofysiologie van het hart

In een TQT-onderzoek bij gezonde proefpersonen hadden meervoudige doses van 300 mg tucatinib tweemaal daags geen effect op het QTc-interval.

Klinische werkzaamheid en veiligheid

De werkzaamheid van tucatinib in combinatie met trastuzumab en capecitabine werd geëvalueerd in een gerandomiseerd, dubbelblind, placebogecontroleerd onderzoek met een actieve controle dat wereldwijd werd uitgevoerd (HER2CLIMB). Patiënten die werden ingesloten, hadden niet-reseceerbare lokaal gevorderde of gemetastaseerde HER2-positieve borstkanker, met of zonder hersenmetastasen, en waren voorafgaand behandeld met trastuzumab, pertuzumab of trastuzumab-emtansine (T-DM1) of met een combinatie ervan in een neoadjuvante, adjuvante of gemetastaseerde setting. HER2-overexpressie of -amplificatie werd bevestigd door middel van een analyse door een centraal laboratorium.

Patiënten met hersenmetastasen, waaronder patiënten met niet-behandelde laesies of laesies die progressie vertoonden, kwamen in aanmerking voor insluiting in het onderzoek, op voorwaarde dat ze neurologisch stabiel waren en geen onmiddellijke bestraling of chirurgische ingreep van de hersenen vereisten. Patiënten die onmiddellijk een plaatselijke interventie nodig hadden, konden lokale behandeling krijgen en vervolgens in het onderzoek worden opgenomen. In het onderzoek werden patiënten opgenomen met niet-behandelde hersenmetastasen en patiënten met wel behandelde hersenmetastasen die ofwel stabiel waren of progressie vertoonden sinds de laatste bestraling of

chirurgische ingreep van de hersenen. Patiënten werden uitgesloten van het onderzoek als ze < 28 dagen vóór de eerste dosis van de onderzoeksbehandeling systemische corticosteroïden (in totaal ≥ 2 mg dexamethason of equivalent per dag) kregen voor het onder controle brengen van symptomen van metastasen van het centraal zenuwstelsel. Ook patiënten met een leptomeningeale aandoening werden uitgesloten van het onderzoek. Patiënten die voorafgaand waren behandeld met HER2-tyrosinekinaseremmers, werden uitgesloten, met uitzondering van patiënten die gedurende ≤ 21 dagen lapatinib kregen en bij wie deze behandeling werd stopgezet om andere redenen dan ziekteprogressie of ernstige toxiciteit. Voor patiënten met hormoonreceptor-positieve tumoren was endocriene therapie niet toegestaan als concomitante therapie, met uitzondering van gonadotrofine-‘releasing’ hormoon-agonisten die werden gebruikt voor ovariumsuppressie bij premenopauzale vrouwen.

In totaal werden 612 patiënten gerandomiseerd in een verhouding van 2:1 naar tucatinib in combinatie met trastuzumab en capecitabine (N=410) of placebo in combinatie met trastuzumab en capecitabine (N=202). Randomisatie was gestratificeerd volgens de aanwezigheid of voorgeschiedenis van hersenmetastasen (ja versus nee), *Eastern Cooperative Oncology Group* (ECOG)-performancestatus (0 versus 1) en regio (VS, Canada of de rest van de wereld).

De demografische gegevens van patiënten was evenwichtig tussen beide behandelingsgroepen. De mediane leeftijd was 54 jaar (bereik: 25 tot 82); 116 patiënten (19%) waren 65 jaar of ouder. 444 patiënten waren Kaukasisch (73%) en 607 waren vrouwen (99%). Er waren 314 patiënten (51%) met een ECOG-performancestatus van 1 en 298 patiënten (49%) met een ECOG-performancestatus van 0. Zestig procent had een oestrogeen- en/of progesteronreceptorpositieve ziekte. Achtenveertig procent van de patiënten had aanwezigheid of voorgeschiedenis van hersenmetastasen; van hen had 23% niet-behandelde hersenmetastasen, 40% had behandelde maar stabiele hersenmetastasen en 37% had behandelde maar radiologisch progressieve hersenmetastasen. Bovendien had 49% van de patiënten longmetastasen, 35% had levermetastasen en 14% had huidmetastasen. Patiënten hadden mediaan 4 (bereik: 2 tot 17) voorafgaande systemische therapielijnen en mediaan 3 (bereik: 1 tot 14) voorafgaande systemische therapielijnen in de gemetastaseerde setting. Alle patiënten hadden voorafgaand op trastuzumab gebaseerde behandelingen en trastuzumab-emtansine gekregen, terwijl alle patiënten, behalve twee, voorafgaand een op pertuzumab gebaseerde behandeling hadden gekregen.

Tucatinib of placebo, 300 mg oraal tweemaal daags, werd toegediend tot ziekteprogressie of onaanvaardbare toxiciteit. Trastuzumab werd intraveneus toegediend als een oplaaddosis van 8 mg/kg op dag 1 van cyclus 1, gevolgd door een onderhoudsdosis van 6 mg/kg op dag 1 van elke daaropvolgende cyclus van 21 dagen. Een andere doseringsoptie voor trastuzumab was een vaste dosis van 600 mg die subcutaan werd toegediend op dag 1 van elke cyclus van 21 dagen. Capecitabine, 1.000 mg/m² oraal tweemaal daags, werd toegediend op dag 1 tot en met 14 van elke cyclus van 21 dagen.

Het primaire eindpunt was progressievrije overleving (*progression-free survival*, PFS) met geblindeerde, onafhankelijke centrale beoordeling (*blinded independent central review*, BICR) bij de eerste 480 gerandomiseerde patiënten. Bij deze populatie bedroeg de mediane duur van blootstelling aan tucatinib 7,3 maanden (bereik: < 0,1; 35,1) voor patiënten in de groep van tucatinib + trastuzumab + capecitabine vergeleken met 4,4 maanden (bereik: < 0,1; 24,0) voor placebo voor patiënten in de groep van placebo + trastuzumab + capecitabine. Voor blootstelling aan trastuzumab en capecitabine werden vergelijkbare verschillen waargenomen.

Secundaire eindpunten werden bij alle gerandomiseerde patiënten (N=612) geëvalueerd en omvatten totale overleving (*overall survival*, OS), PFS bij patiënten met een voorgeschiedenis of aanwezigheid van hersenmetastasen (PFS_{hersenmet}) en bevestigd objectief responspercentage (*objective response rate*, ORR).

De resultaten voor de primaire en belangrijkste secundaire eindpunten waren consistent voor alle vooraf gespecificeerde subgroepen: hormoonreceptorstatus, aanwezigheid of voorgeschiedenis van hersenmetastasen, ECOG-status en regio. PFS, zoals bepaald door de onderzoeker, was consistent met PFS, zoals beoordeeld met de BICR.

Werkzaamheidsresultaten van de primaire analyse worden samengevat in tabel 5 en figuur 1 en 2.

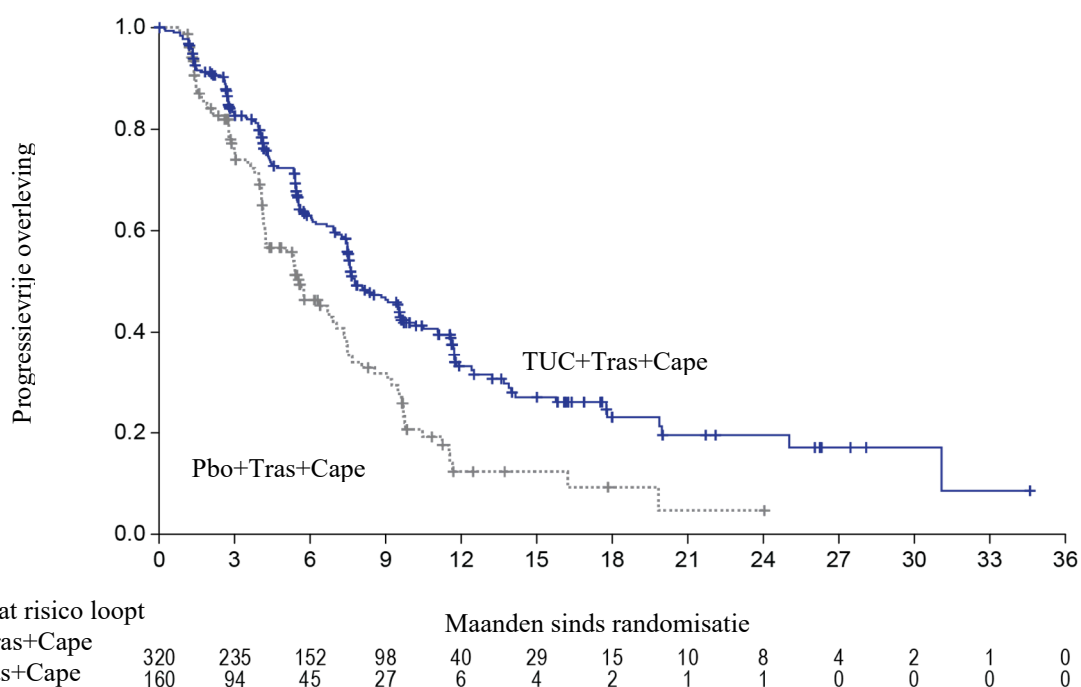
Tabel 5: Werkzaamheidsresultaten van het HER2CLIMB-onderzoek (primaire analyse)

	Tucatinib + trastuzumab + capecitabine	Placebo + trastuzumab + capecitabine
PFS¹	N=320	N=160
Aantal voorvallen (%)	178 (56)	97 (61)
<i>Hazardratio</i> (95%-BI) ²	0,54 (0,42; 0,71)	
P-waarde ³	< 0,00001	
Mediaan (maanden) (95%-BI)	7,8 (7,5; 9,6)	5,6 (4,2; 7,1)
OS	N=410	N=202
Aantal gevallen van overlijden, n (%)	130 (32)	85 (42)
<i>Hazardratio</i> (95%-BI) ²	0,66 (0,50; 0,87)	
P-waarde ³	0,00480	
Mediane OS, maanden (95%-BI)	21,9 (18,3; 31,0)	17,4 (13,6; 19,9)
PFS_{hersenmet}⁴	N=198	N=93
Aantal voorvallen (%)	106 (53,5)	51 (54,8)
<i>Hazardratio</i> (95%-BI) ²	0,48 (0,34; 0,69)	
P-waarde ³	< 0,00001	
Mediaan (maanden) (95%-BI)	7,6 (6,2; 9,5)	5,4 (4,1; 5,7)
Bevestigde ORR voor patiënten met meetbare ziekte	N=340	N=171
ORR (95%-BI) ⁵	40,6 (35,3; 46,0)	22,8 (16,7; 29,8)
P-waarde ⁶	0,00008	
CR (%)	3 (0,9)	2 (1,2)
PR (%)	135 (39,7)	37 (21,6)
DOR		
Mediane DOR in maanden (95%-BI) ⁷	8,3 (6,2; 9,7)	6,3 (5,8; 8,9)

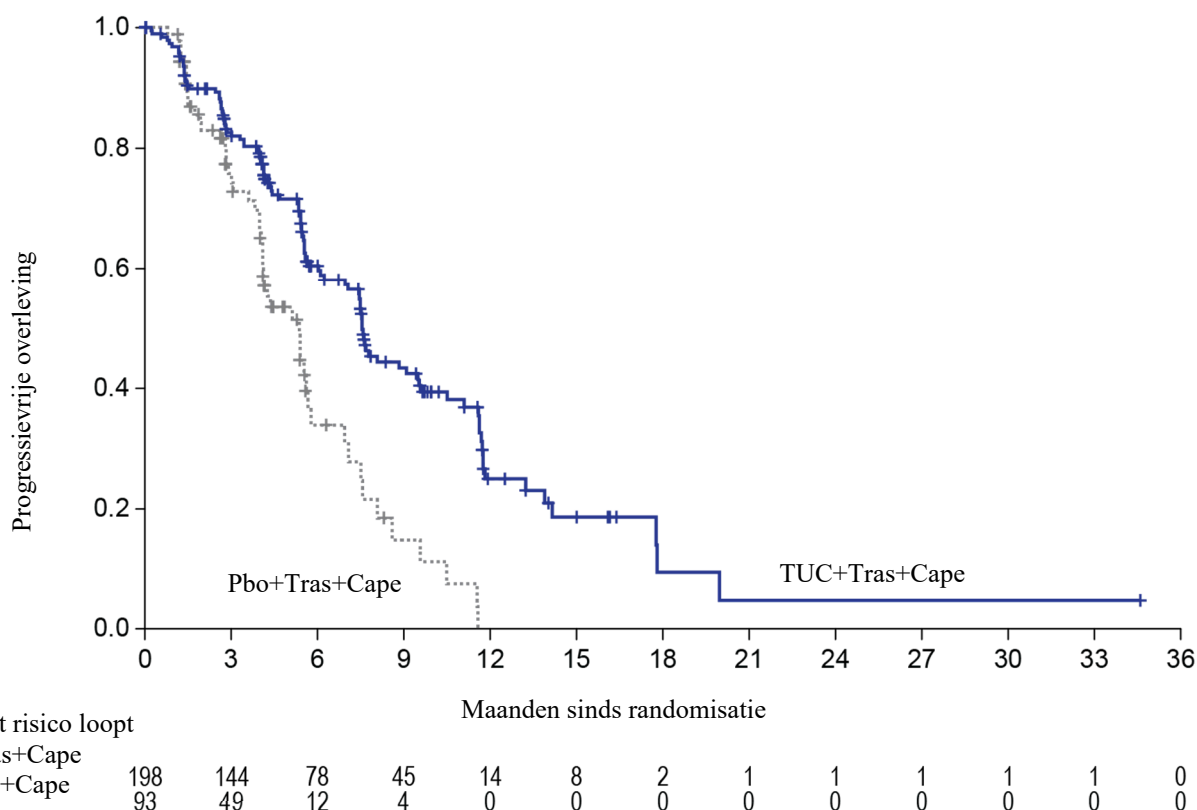
BICR = *blinded independent central review* (geblindeerde, onafhankelijke, centrale beoordeling); BI = betrouwbaarheidsinterval; PFS = *progression-free survival* (progressievrije overleving); OS = *overall survival* (totale overleving); ORR = *objective response rate* (objectief responspercentage); CR = complete respons; PR = partiële respons; DOR = *duration of response* (duur van respons).

1. Primaire analyse van PFS uitgevoerd bij de eerste 480 gerandomiseerde patiënten. PFS op basis van Kaplan-Meier-analyses.
2. *Hazardratio* en 95%-betrouwbaarheidsintervallen zijn gebaseerd op het gestratificeerde proportionele risico-regressiemodel van Cox met controle voor stratificatiefactoren (aanwezigheid of voorgeschiedenis van hersenmetastasen, *Eastern Cooperative Oncology Group* (ECOG)-status en regio in de wereld)
3. Tweekzijdige p-waarde op basis van de herrandomisatieprocedure met controle voor stratificatiefactoren
4. De analyse omvat patiënten met een voorgeschiedenis of aanwezigheid van parenchymale hersenmetastasen in de uitgangssituatie, met inbegrip van doellaesies en laesies die geen doel zijn. Omvat geen patiënten met alleen durale laesies.
5. Tweekzijdig, exact 95%-betrouwbaarheidsinterval, berekend met de Clopper-Pearson-methode
6. Cochran-Mantel-Haenszel-test met controle voor stratificatiefactoren (aanwezigheid of voorgeschiedenis van hersenmetastasen, *Eastern Cooperative Oncology Group* (ECOG)-status en regio in de wereld)
7. Berekend met de complementaire log-log-transformatiemethode

Figuur 1. Kaplan-Meier-curves van progressievrije overleving (volgens BICR)



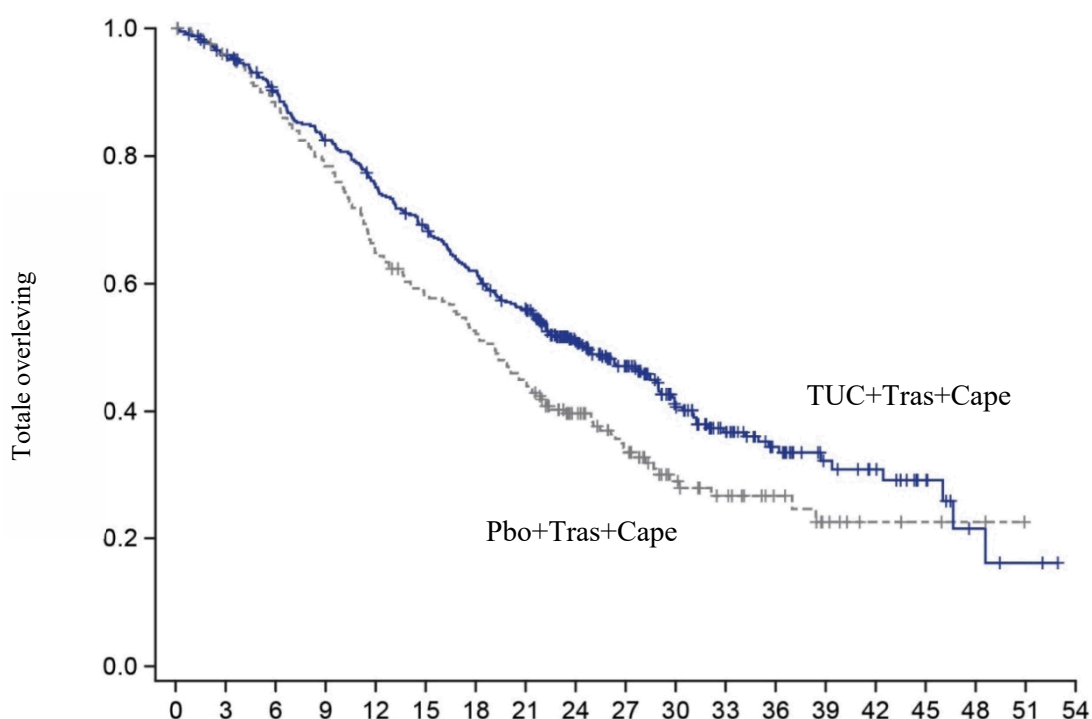
Figuur 2. Kaplan Meier curves van progressievrije overleving (volgens BICR) bij patiënten met hersenmetastasen



Zoals volgens het protocol gepland, werd ongeveer twee jaar na de randomisatie van de laatste patiënt de definitieve OS-analyse uitgevoerd op basis van 370 voorvallen, wat overeenkwam met een mediane follow-up van 29,6 maanden. De mediane OS was 24,7 maanden (95%-BI: 21,6; 28,9) voor patiënten in de groep met tucatinib + trastuzumab + capecitabine vergeleken met 19,2 maanden (95%-BI: 16,4;

21,4) voor patiënten in de groep met placebo + trastuzumab + capecitabine (HR=0,725; 95%-BI: 0,585; 0,898). De definitieve OS-analyse wordt weergegeven in Figuur 3.

Figuur 3. Kaplan-Meier-curves van totale overleving (definitieve analyse)



Aantal dat risico loopt	Maanden sinds randomisatie																		
TUC+Tras+Cape	410	387	356	325	295	268	241	214	153	122	81	56	38	24	19	11	4	2	0
Pbo+Tras+Cape	202	191	174	156	129	114	103	87	63	47	28	21	14	8	4	3	2	0	0

Pediatrische patiënten

Het Europees Geneesmiddelenbureau heeft besloten af te zien van de verplichting voor de fabrikant om de resultaten in te dienen van onderzoek met TUKYSA in alle subgroepen van pediatrische patiënten met maligne borstneoplasmata (zie rubriek 4.2 voor informatie over pediatrisch gebruik).

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

Blootstelling aan tucatinib in plasma (AUC_{inf} en C_{max}) toonde dosisproportionele stijgingen bij orale doses van 50 mg tot 300 mg (0,17 maal tot 1 maal de aanbevolen dosis). Tucatinib vertoonde een 1,7-voudige accumulatie voor AUC en een 1,5-voudige accumulatie voor C_{max} na toediening van 300 mg tucatinib tweemaal daags gedurende 14 dagen. De tijd tot *steady-state* bedroeg ongeveer 4 dagen.

Absorptie

Na een enkelvoudige orale dosis van 300 mg tucatinib bedroeg de mediane tijd tot piekplasmaconcentratie ongeveer 2,0 uur (bereik: 1,0 tot 4,0 uur).

Effecten van voedsel

Na toediening van een enkelvoudige dosis tucatinib aan 11 proefpersonen na een vetrijke maaltijd (ongeveer 58% vet, 26% koolhydraten en 16% eiwitten) steeg de gemiddelde AUC_{inf} 1,5-voudig, de T_{max} verschoof van 1,5 uur naar 4,0 uur, en de C_{max} bleef ongewijzigd. Het effect van voedsel op de

farmacokinetiek van tucatinib had geen klinische betekenis, waardoor tucatinib zonder inachtneming van voedsel kan worden toegediend.

Distributie

Het klaarblijkelijke distributievolume van tucatinib was ongeveer 1.670 l bij gezonde proefpersonen na een enkelvoudige dosis van 300 mg. De binding aan plasma-eiwit bedroeg 97,1% bij klinisch relevante concentraties.

Biotransformatie

Tucatinib wordt hoofdzakelijk gemetaboliseerd door CYP2C8 en in mindere mate via CYP3A en aldehydeoxidase.

In-vitro-onderzoeken naar geneesmiddelinteracties

Tucatinib is een substraat van CYP2C8 en CYP3A.

Tucatinib is een omkeerbare remmer van CYP2C8 en CYP3A en een tijdsgebonden remmer van CYP3A, bij klinisch relevante concentraties.

Tucatinib heeft in geringe mate een remmend effect op CYP1A2, CYP2B6, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6 en UGT1A1, bij klinisch relevante concentraties.

Tucatinib is een substraat van P-gp en BCRP. Tucatinib is geen substraat van OAT1, OAT3, OCT1, OCT2, OATP1B1, OATP1B3, MATE1, MATE2-K en BSEP.

Tucatinib heeft een remmend effect op MATE1/MATE2-K-gemedieerd transport van metformine en OCT2/MATE1-gemedieerd transport van creatinine. De waargenomen stijging van serumcreatinine in klinisch onderzoek met tucatinib is het gevolg van het remmende effect op de tubulaire secretie van creatinine via OCT2 en MATE1.

Eliminatie

Na een enkelvoudige orale dosis van 300 mg wordt tucatinib bij gezonde proefpersonen uit plasma geklaard met een gemiddelde halfwaardetijd van ongeveer 8,5 uur en een schijnbare klaring van 148 l/uur.

Uitscheiding

Tucatinib wordt voornamelijk uitgescheiden via de lever en de gal en wordt in verwaarloosbare mate uitgescheiden via de nieren. Na een enkelvoudige orale dosis van 300 mg ¹⁴C-tucatinib werd ongeveer 85,8% van de totale radioactief gelabelde dosis aangetroffen in feces (15,9% van de toegediende dosis als ongewijzigd tucatinib) en 4,1% in de urine, waarbij in totaal 89,9% binnen 312 uur na toediening van de dosis werd aangetroffen. In plasma was ongeveer 75,6% van de radioactiviteit in plasma ongewijzigd, 19% werd toegeschreven aan geïdentificeerde metabolieten en ongeveer 5% kon niet worden toegeschreven.

Speciale populaties

Op basis van een farmacokinetische populatieanalyse volgens demografische kenmerken hadden leeftijd (< 65 jaar [N=211]; ≥ 65 jaar [N=27]), albumine (25,0 tot 52,0 g/l), creatinineklaring (CrCl 60 tot 89 ml/min [N=89]; CrCl 30 tot 59 ml/min [N=5]), lichaamsgewicht (40,7 tot 138,0 kg) en ras (Kaukasisch [N=168], negroïde [N=53] of Aziatisch [N=10]) geen klinisch betekenisvol effect op blootstelling aan tucatinib. Er zijn geen gegevens over proefpersonen met een ernstige nierfunctiestoornis.

Nierfunctiestoornis

De farmacokinetiek van tucatinib is niet geëvalueerd in een specifiek onderzoek naar

nierfunctiestoornissen.

Leverfunctiestoornis

Een lichte (Child-Pugh A) en matige (Child-Pugh B) leverfunctiestoornis had geen klinisch relevant effect op blootstelling aan tucatinib. De AUC_{inf} van tucatinib vertoonde een 1,6-voudige verhoging bij proefpersonen met een ernstige (Child-Pugh C) leverfunctiestoornis ten opzichte van proefpersonen met een normale leverfunctie. Er zijn geen gegevens over borstkankerpatiënten met een ernstige leverfunctiestoornis.

5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

Er is geen onderzoek naar carcinogeniciteit uitgevoerd met tucatinib.

Tucatinib was niet clastogeen of mutageen in de gebruikelijke reeks genotoxiciteitsassays.

In onderzoek naar toxiciteit bij herhaalde dosering bij ratten werden verminderd aantal corpora lutea/corpusluteumcyste, toegenomen interstitiële cellen van de eileider, atrofie van de uterus en mucificatie van de vagina waargenomen bij doses van ≥ 6 mg/kg/dag tweemaal daags toegediend, wat overeenkomt met 0,09 maal de humane blootstelling op basis van de AUC_{0-12} bij de aanbevolen dosis. Er zijn geen histologische effecten waargenomen op het mannelijke of vrouwelijke voortplantingsstelsel bij cynomolgus-apen of op het mannelijke voortplantingsstelsel bij ratten bij doses die leidden tot blootstellingen tot 8 maal (bij apen) of 13 maal (bij ratten) de humane blootstelling bij de aanbevolen dosis op basis van de AUC_{0-12} .

Bij ratten en konijnen werden onderzoeken naar de embryofetale ontwikkeling uitgevoerd. Bij drachtige konijnen werden bij ≥ 90 mg/kg/dag toegenomen resorpties, afgenomen percentages van levende foetussen, en skelet-, viscerale en uitwendige misvormingen waargenomen bij foetussen; bij deze dosis komt de blootstelling van het moederdier ongeveer overeen met de humane blootstelling bij de aanbevolen dosis op basis van de AUC. Bij drachtige ratten werden een verminderd lichaamsgewicht bij het moederdier en een toegenomen lichaamsgewicht waargenomen bij doses van ≥ 90 mg/kg/dag. Bij de foetus werden effecten van verminderd gewicht en vertraagde ossificatie waargenomen bij ≥ 120 mg/kg/dag; bij deze dosis is de blootstelling van het moederdier ongeveer 6-voudig hoger dan de humane blootstelling bij de aanbevolen dosis op basis van de AUC.

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

Tabletkern

Copovidon (E1208)
Crosopovidon (E1202)
Natriumchloride
Kaliumchloride (E508)
Natriumwaterstofcarbonaat (E500)
Colloïdaal watervrij siliciumdioxide (E551)
Magnesiumstearaat
Microkristallijne cellulose

Filmomhulling

Poly(vinylalcohol) (E1203)
Titaandioxide (E171)
Macrogol 4000 (E1521)
Talk (E553b)
Geel ijzeroxide (E172)

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Niet van toepassing.

6.3 Houdbaarheid

3 jaar.

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Voor dit geneesmiddel zijn er geen speciale bewaarcondities.

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

Blisterverpakking van OPA/Al/PVC verzegeld met aluminiumfolie.

TUKYSA 50 mg filmomhulde tabletten

Elke doos bevat 88 filmomhulde tabletten (11 blisterverpakkingen met elk 8 tabletten).

TUKYSA 150 mg filmomhulde tabletten

Elke doos bevat 84 filmomhulde tabletten (21 blisterverpakkingen met elk 4 tabletten).

Niet alle genoemde verpakkingsgrootten worden in de handel gebracht.

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen

Al het ongebruikte geneesmiddel of afvalmateriaal dient te worden vernietigd overeenkomstig lokale voorschriften.

7. HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

Pfizer Europe MA EEIG
Boulevard de la Plaine 17
1050 Brussel
België

8. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

TUKYSA 50 mg filmomhulde tabletten: EU/1/20/1526/001
TUKYSA 150 mg filmomhulde tabletten: EU/1/20/1526/002

9. DATUM VAN EERSTE VERLENING VAN DE VERGUNNING/VERLENGING VAN DE VERGUNNING

Datum van eerste verlening van de vergunning: 11 februari 2021
Datum van laatste verlenging: 17 september 2025

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

Gedetailleerde informatie over dit geneesmiddel is beschikbaar op de website van het Europees Geneesmiddelenbureau <https://www.ema.europa.eu>.

BIJLAGE II

- A. FABRIKANTEN VERANTWOORDELIJK VOOR VRIJGIFTE**
- B. VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN TEN AANZIEN VAN LEVERING EN GEBRUIK**
- C. ANDERE VOORWAARDEN EN EISEN DIE DOOR DE HOUDER VAN DE HANDELSVERGUNNING MOETEN WORDEN NAGEKOMEN**
- D. VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN MET BETREKKING TOT EEN VEILIG EN DOELTREFFEND GEBRUIK VAN HET GENEESMIDDEL**

A. FABRIKANTEN VERANTWOORDELIJK VOOR VRIJGIFTE

Naam en adres van de fabrikant(en) verantwoordelijk voor vrijgifte

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

Of

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

In de gedrukte bijsluiters van het geneesmiddel moeten de naam en het adres van de fabrikant die verantwoordelijk is voor vrijgifte van de desbetreffende batch zijn opgenomen.

B. VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN TEN AANZIEN VAN LEVERING EN GEBRUIK

Aan beperkt medisch voorschrift onderworpen geneesmiddel (zie bijlage I: Samenvatting van de productkenmerken, rubriek 4.2).

C. ANDERE VOORWAARDEN EN EISEN DIE DOOR DE HOUDER VAN DE HANDELSVERGUNNING MOETEN WORDEN NAGEKOMEN

- Periodieke veiligheidsverslagen

De vereisten voor de indiening van periodieke veiligheidsverslagen voor dit geneesmiddel worden vermeld in de lijst met Europese referentiedata (EURD-lijst), waarin voorzien wordt in artikel 107c, onder punt 7 van Richtlijn 2001/83/EG en eventuele hierop volgende aanpassingen gepubliceerd op het Europese webportaal voor geneesmiddelen.

D. VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN MET BETREKKING TOT EEN VEILIG EN DOELTREFFEND GEBRUIK VAN HET GENEESMIDDEL

- **Risk Management Plan (RMP)**

De vergunninghouder voert de verplichte onderzoeken en maatregelen uit ten behoeve van de geneesmiddelenbewaking, zoals uitgewerkt in het overeengekomen RMP en weergegeven in module 1.8.2 van de handelsvergunning, en in eventuele daaropvolgende overeengekomen RMP-aanpassingen.

Een aanpassing van het RMP wordt ingediend:

- op verzoek van het Europees Geneesmiddelenbureau;
- steeds wanneer het risicomanagementsysteem gewijzigd wordt, met name als gevolg van het beschikbaar komen van nieuwe informatie die kan leiden tot een belangrijke wijziging van de bestaande verhouding tussen de voordelen en risico's of nadat een belangrijke mijlpaal (voor geneesmiddelenbewaking of voor beperking van de risico's tot een minimum) is bereikt.

BIJLAGE III

ETIKETTERING EN BIJSLUITER

A. ETIKETERING

GEGEVENS DIE OP DE BUITENVERPAKKING MOETEN WORDEN VERMELD

DOOS

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

TUKYSA 50 mg filmomhulde tabletten
tucatinib

2. GEHALTE AAN WERKZAME STOF

Elke filmomhulde tablet bevat 50 mg tucatinib.

3. LIJST VAN HULPSTOFFEN

Bevat natrium en kalium. Lees voor het gebruik de bijsluiter.

4. FARMACEUTISCHE VORM EN INHOUD

Filmomhulde tabletten

88 filmomhulde tabletten.

5. WIJZE VAN GEBRUIK EN TOEDIENINGSWEG(EN)

Lees voor het gebruik de bijsluiter.
Voor oraal gebruik.

6. EEN SPECIALE WAARSCHUWING DAT HET GENEESMIDDEL BUITEN HET ZICHT EN BEREIK VAN KINDEREN DIEN TE WORDEN GEHOUDEN

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

7. ANDERE SPECIALE WAARSCHUWING(EN), INDIEN NODIG

8. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP

9. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR DE BEWARING

Voor dit geneesmiddel zijn er geen speciale bewaarcondities.

10. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR HET VERWIJDEREN VAN NIET-GEBRUIKTE GENEESMIDDELEN OF DAARVAN AFGELEIDE AFVALSTOFFEN (INDIEN VAN TOEPASSING)

11. NAAM EN ADRES VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

Pfizer Europe MA EEIG
Boulevard de la Plaine 17
1050 Brussel
België

12. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

EU/1/20/1526/001

13. PARTIJNUMMER

Lot

14. ALGEMENE INDELING VOOR DE AFLEVERING

15. INSTRUCTIES VOOR GEBRUIK

16. INFORMATIE IN BRAILLE

TUKYSA 50 mg

17. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - 2D MATRIXCODE

2D matrixcode met het unieke identificatiekenmerk.

18. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - VOOR MENSEN LEESBARE GEGEVENS

PC
SN
NN

GEGEVENS DIE IN IEDER GEVAL OP BLISTERVERPAKKINGEN OF STRIPS MOETEN WORDEN VERMELD

BLISTERVERPAKKING

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

TUKYSA 50 mg tabletten
tucatinib

2. NAAM VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

Pfizer Europe MA EEIG (als logo van de vergunninghouder)

3. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP

4. PARTIJNUMMER

Lot

5. OVERIGE

GEGEVENS DIE OP DE BUITENVERPAKKING MOETEN WORDEN VERMELD

DOOS

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

TUKYSA 150 mg filmomhulde tabletten
tucatinib

2. GEHALTE AAN WERKZAME STOF

Elke filmomhulde tablet bevat 150 mg tucatinib.

3. LIJST VAN HULPSTOFFEN

Bevat natrium en kalium. Lees voor het gebruik de bijsluiter.

4. FARMACEUTISCHE VORM EN INHOUD

Filmomhulde tabletten

84 filmomhulde tabletten.

5. WIJZE VAN GEBRUIK EN TOEDIENINGSWEG(EN)

Lees voor het gebruik de bijsluiter.
Voor oraal gebruik.

6. EEN SPECIALE WAARSCHUWING DAT HET GENEESMIDDEL BUITEN HET ZICHT EN BEREIK VAN KINDEREN DIENT TE WORDEN GEHOUDEN

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

7. ANDERE SPECIALE WAARSCHUWING(EN), INDIEN NODIG

8. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP

9. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR DE BEWARING

Voor dit geneesmiddel zijn er geen speciale bewaarcondities.

10. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR HET VERWIJDEREN VAN NIET-GEBRUIKTE GENEESMIDDELEN OF DAARVAN AFGELEIDE AFVALSTOFFEN (INDIEN VAN TOEPASSING)

**11. NAAM EN ADRES VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE
HANDEL BRENGEN**

Pfizer Europe MA EEIG
Boulevard de la Plaine 17
1050 Brussel
België

12. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

EU/1/20/1526/002

13. PARTIJNUMMER

Lot

14. ALGEMENE INDELING VOOR DE AFLEVERING

15. INSTRUCTIES VOOR GEBRUIK

16. INFORMATIE IN BRAILLE

TUKYSA 150 mg

17. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - 2D MATRIXCODE

2D matrixcode met het unieke identificatiekenmerk.

18. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - VOOR MENSEN LEESBARE GEGEVENS

PC
SN
NN

GEGEVENS DIE IN IEDER GEVAL OP BLISTERVERPAKKINGEN OF STRIPS MOETEN WORDEN VERMELD

BLISTERVERPAKKING

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

TUKYSA 150 mg tabletten
tucatinib

2. NAAM VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

Pfizer Europe MA EEIG (als logo van de vergunninghouder)

3. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP

4. PARTIJNUMMER

Lot

5. OVERIGE

B. BIJSLUITER

Bijsluiter: informatie voor de patiënt

TUKYSA 50 mg filmomhulde tabletten TUKYSA 150 mg filmomhulde tabletten tucatinib

Lees goed de hele bijsluiter voordat u dit geneesmiddel gaat innemen want er staat belangrijke informatie in voor u.

- Bewaar deze bijsluiter. Misschien heeft u hem later weer nodig.
- Heeft u nog vragen? Neem dan contact op met uw arts of apotheker.
- Geef dit geneesmiddel niet door aan anderen, want het is alleen aan u voorgeschreven. Het kan schadelijk zijn voor anderen, ook al hebben zij dezelfde klachten als u.
- Krijgt u last van een van de bijwerkingen die in rubriek 4 staan? Of krijgt u een bijwerking die niet in deze bijsluiter staat? Neem dan contact op met uw arts of apotheker.

Inhoud van deze bijsluiter

1. Wat is TUKYSA en waarvoor wordt dit middel gebruikt?
2. Wanneer mag u dit middel niet innemen of moet u er extra voorzichtig mee zijn?
3. Hoe neemt u dit middel in?
4. Mogelijke bijwerkingen
5. Hoe bewaart u dit middel?
6. Inhoud van de verpakking en overige informatie

1. Wat is TUKYSA en waarvoor wordt dit middel gebruikt?

Wat is TUKYSA?

TUKYSA is een geneesmiddel tegen borstkanker. Het bevat de werkzame stof tucatinib. Het behoort tot een groep geneesmiddelen die proteïnekinaseremmers worden genoemd. Proteïnekinaseremmers voorkomen dat bepaalde types kankercellen in het lichaam gaan groeien.

Waarvoor wordt dit middel gebruikt?

TUKYSA wordt gebruikt voor volwassenen die borstkanker hebben die:

- op de kankercellen een receptor (doel) heeft, humane epidermale groeifactorreceptor 2 genaamd (HER2-positieve borstkanker);
- verder dan de oorspronkelijke tumor is uitgezaaid, naar andere organen is uitgezaaid zoals de hersenen, of niet met een operatieve ingreep kan worden verwijderd;
- eerder is behandeld met bepaalde andere behandelingen tegen borstkanker.

U moet TUKYSA samen met twee andere geneesmiddelen tegen kanker, **trastuzumab** en **capecitabine**, gebruiken. Voor die geneesmiddelen zijn er afzonderlijke bijsluiters voor de patiënt beschikbaar. **Vraag uw arts** u er meer informatie over te geven.

Hoe werkt dit middel?

De werking van TUKYSA vindt plaats door blokkering van de HER2-receptoren op kankercellen. HER2 produceert signalen waardoor de kanker kan groeien. Door HER2 te blokkeren, kan de groei van kankercellen worden vertraagd of gestopt, of kunnen de kankercellen volledig worden vernietigd.

2. Wanneer mag u dit middel niet innemen of moet u er extra voorzichtig mee zijn?

Wanneer mag u dit middel niet gebruiken?

- U bent allergisch voor een van de stoffen in dit geneesmiddel. Deze stoffen kunt u vinden in rubriek 6.

Wanneer moet u extra voorzichtig zijn met dit middel?

- Neem contact op met uw arts voordat u dit middel inneemt als u leverproblemen heeft. Tijdens uw behandeling voert uw arts tests uit om te controleren dat uw lever goed werkt.
- Dit middel kan ernstige diarree veroorzaken. Bij het eerste teken van diarree (dunne ontlasting) en als uw diarree aanhoudt samen met misselijkheid en/of braken, moet u onmiddellijk contact opnemen met uw arts.
- Wanneer een zwangere vrouw dit middel inneemt, kan het zijn dat het schadelijk is voor de ongeboren baby. Denkt u zwanger te zijn of wilt u zwanger worden? Vertel dat dan aan uw arts voordat u dit middel gebruikt. Zie de rubriek over 'Zwangerschap en borstvoeding' hieronder.

Kinderen en jongeren tot 18 jaar

Dit middel mag niet worden gebruikt bij kinderen en jongeren jonger dan 18 jaar. De veiligheid van dit middel en hoe doeltreffend het is, zijn niet onderzocht bij deze leeftijdsgroep.

Gebruikt u nog andere geneesmiddelen?

Neemt u naast TUKYSA nog andere geneesmiddelen, heeft u dat kort geleden gedaan of bestaat de mogelijkheid dat u binnenkort andere geneesmiddelen gaat gebruiken? Vertel dat dan uw arts of apotheker.

Sommige geneesmiddelen kunnen een invloed hebben op de werking van TUKYSA en TUKYSA kan een invloed hebben op de werking van sommige geneesmiddelen. Dit geldt voor onder andere geneesmiddelen uit de volgende groepen:

- sint-janskruid – een kruidenproduct om depressie te behandelen
- itraconazol, ketoconazol, voriconazol, posaconazol – worden gebruikt om schimmelinfecties te behandelen
- rifampicine – wordt gebruikt om bacteriële infecties te behandelen
- darunavir, saquinavir, tipranavir – worden gebruikt om hiv te behandelen
- fenytoïne, carbamazepine – worden gebruikt om epilepsie of een pijnlijke aandoening van het gezicht (trigeminus neuralgie genaamd) te behandelen of om een ernstige stemmingsstoornis onder controle te brengen wanneer andere geneesmiddelen niet werken
- buspiron – wordt gebruikt om bepaalde problemen met de geestelijke gezondheid te behandelen
- sirolimus, tacrolimus – worden gebruikt om na een transplantatie de natuurlijke afweer (immuunrespons) van uw lichaam te regelen
- digoxine – wordt gebruikt om hartproblemen te behandelen
- lomitapide, lovastatine – worden gebruikt om afwijkende cholesterolwaarden te behandelen
- alfentanil – wordt gebruikt voor pijnverlichting
- avanafil, vardenafil – worden gebruikt om erectiestoornissen te behandelen
- darifenacine – wordt gebruikt om urine-incontinentie te behandelen
- midazolam, triazolam – worden gebruikt om epileptische aanvallen, angststoornissen, paniek, opgewondenheid (agitatie) en slapeloosheid te behandelen
- repaglinide – wordt gebruikt om type 2-diabetes te behandelen
- ebastine – een antihistaminicum dat wordt gebruikt om seizoens- en chronische allergische rinitis en rinoconjunctivitis te behandelen
- everolimus, ibrutinib – worden gebruikt om bepaalde kankersoorten te behandelen
- naloxegol – wordt gebruikt om verstopping (constipatie) te behandelen

Zwangerschap en borstvoeding

Wanneer een zwangere vrouw dit middel inneemt, kan het een schadelijk effect hebben op de ongeboren baby. Uw arts zal een zwangerschapstest doen voordat u dit middel gaat gebruiken.

- Bent u **zwanger, denkt u zwanger te zijn of wilt u zwanger worden? Neem dan contact op met uw arts** voordat u dit geneesmiddel gebruikt. De arts zal het mogelijke voordeel voor u

afwegen tegen het risico voor de ongeboren baby.

- **U moet een betrouwbare anticonceptiemethode gebruiken** om te voorkomen dat u zwanger wordt tijdens uw behandeling met dit middel en tot ten minste 1 week na de laatste dosis.
- **Als u een man bent en een vrouwelijke seksuele partner heeft die zwanger kan worden, moet u een betrouwbare anticonceptiemethode gebruiken** om een zwangerschap te vermijden tijdens uw behandeling met dit middel en tot ten minste 1 week na de laatste dosis.
- Als u **zwanger wordt** tijdens behandeling met dit middel, moet u **contact opnemen met uw arts**. De arts zal het mogelijke voordeel voor u van voortzetting van behandeling met dit geneesmiddel afwegen tegen het risico voor de ongeboren baby.

Het is niet bekend of dit middel in de moedermelk terechtkomt.

- Als u **borstvoeding geeft** of **borstvoeding wilt geven, neem dan contact op met uw arts** voordat u dit geneesmiddel gebruikt. Tijdens behandeling met dit middel en tot ten minste 1 week na de laatste dosis mag u geen borstvoeding geven. Neem contact op met uw arts voor de beste manier om uw baby te voeden tijdens uw behandeling.

Neem contact op met uw arts of apotheker voor advies voordat u dit middel inneemt als u vragen heeft.

Rijvaardigheid en het gebruik van machines

Dit middel heeft naar verwachting geen invloed op uw rijvaardigheid of uw vermogen om machines te bedienen. Het is echter uw verantwoordelijkheid om te beslissen of u een motorvoertuig kunt besturen of andere taken kunt uitvoeren die een groot concentratievermogen vergen.

TUKYSA bevat natrium en kalium

Dit middel bevat 55,3 mg natrium (een belangrijk bestanddeel van keukenzout/tafelzout) per dosis van 300 mg. Dit komt overeen met 2,75% van de aanbevolen maximale dagelijkse hoeveelheid natrium in de voeding voor een volwassene.

Dit middel bevat 60,6 mg kalium per dosis van 300 mg. Patiënten met een verminderde nierfunctie of patiënten op een gecontroleerd kaliumdieet moeten hier rekening mee houden.

3. Hoe neemt u dit middel in?

Neem dit geneesmiddel altijd in precies zoals uw arts of apotheker u dat heeft verteld. Twijfelt u over het juiste gebruik? Neem dan contact op met uw arts of apotheker.

Dosering

De aanbevolen dosering is 300 mg (twee tabletten van 150 mg) via de mond, tweemaal per dag.

Het is mogelijk dat uw arts uw dosis TUKYSA verandert als u bepaalde bijwerkingen heeft. Om een lagere dosis mogelijk te maken, is het mogelijk dat uw arts tabletten van 50 mg voorschrijft.

Wijze van toediening

U kunt TUKYSA met voedsel of tussen maaltijden innemen.

- U moet de tabletten in hun geheel doorslikken, één voor één. U mag niet kauwen op de tabletten en de tabletten niet verkruimelen, om ervoor te zorgen dat de werkzame stof vrijkomt zoals bedoeld.
- U moet elke dosis met een tussenperiode van ongeveer 12 uur innemen, elke dag op ongeveer dezelfde tijdstippen.
- U mag geen extra dosis innemen als u na inname van TUKYSA moet overgeven. U moet zich aan het schema houden en de volgende dosis op het geplande tijdstip innemen.

Tijdens uw behandeling met dit middel

- Afhankelijk van de bijwerkingen die u heeft, is het mogelijk dat uw arts uw dosis wil verlagen of uw behandeling tijdelijk wil stoppen.
- Uw arts zal tijdens uw behandeling met dit middel ook de werking van uw lever controleren.

Heeft u te veel van dit middel ingenomen?

Neem onmiddellijk contact op met een arts of apotheker. Toon hen de verpakking, indien mogelijk.

Bent u vergeten dit middel in te nemen?

Neem geen dubbele dosis om een vergeten dosis in te halen. Neem gewoon de volgende dosis op het geplande tijdstip in.

Als u stopt met het innemen van dit middel

Behandeling met TUKYSA is een langdurige behandeling. U moet dit middel gedurende de hele behandeling blijven innemen. **U mag de inname van dit middel niet stoppen** zonder uw arts te hebben gesproken.

4. Mogelijke bijwerkingen

Zoals elk geneesmiddel kan ook dit geneesmiddel bijwerkingen hebben, al krijgt niet iedereen daarmee te maken. De volgende bijwerkingen kunnen voorkomen bij het gebruik van dit geneesmiddel.

Zeer vaak (komen voor bij meer dan 1 op de 10 gebruikers):

- diarree;
- misselijkheid;
- overgeven;
- pijnlijke vlekjes in de mond (aften), ontsteking van de mond, zweertjes in de mond;
- leverproblemen, die kunnen leiden tot jeuk, gele verkleuring van de ogen en de huid, donkere urine en pijn of ongemak rechts in de bovenbuik;
- huiduitslag;
- gewrichtspijn;
- gewichtsverlies;
- bloedneus.

Vertel het uw arts of apotheker als u bijwerkingen opmerkt.

Het melden van bijwerkingen

Krijgt u last van bijwerkingen, neem dan contact op met uw arts of apotheker. Dit geldt ook voor mogelijke bijwerkingen die niet in deze bijsluiter staan. U kunt bijwerkingen ook rechtstreeks melden via het nationale meldsysteem zoals vermeld in aanhangsel V. Door bijwerkingen te melden, kunt u ons helpen meer informatie te verkrijgen over de veiligheid van dit geneesmiddel.

5. Hoe bewaart u dit middel?

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

Gebruik dit geneesmiddel niet meer na de uiterste houdbaarheidsdatum. Die vindt u op de blisterverpakking en de doos. Daar staat een maand en een jaar. De laatste dag van die maand is de uiterste houdbaarheidsdatum.

Voor dit geneesmiddel zijn er geen speciale bewaarcondities.

Spoel geneesmiddelen niet door de gootsteen of de WC en gooi ze niet in de vuilnisbak. Vraag uw apotheker wat u met geneesmiddelen moet doen die u niet meer gebruikt. Als u geneesmiddelen op de juiste manier afvoert, worden ze op een verantwoorde manier vernietigd en komen ze niet in het milieu terecht.

6. Inhoud van de verpakking en overige informatie

Welke stoffen zitten er in dit middel?

De **werkzame stof** in dit middel is tucatinib. Elke filmomhulde tablet bevat ofwel 50 mg, of 150 mg tucatinib.

De andere stoffen in dit middel zijn:

- Tabletkern: copovidon, crospovidon, natriumchloride, kaliumchloride, natriumwaterstofcarbonaat, colloïdaal watervrij silicium, magnesiumstearaat, microkristallijne cellulose (zie rubriek 2 'TUKYSA bevat natrium en kalium').
- Filmomhulling: poly(vinylalcohol), titaandioxide, macrogol, talk, geel ijzeroxide.

Hoe ziet TUKYSA eruit en hoeveel zit er in een verpakking?

TUKYSA 50 mg filmomhulde tabletten (tabletten) zijn rond, geel, met de inscriptie 'TUC' op één zijde en '50' op de andere zijde.

TUKYSA 150 mg filmomhulde tabletten (tabletten) zijn ovaal, geel, met de inscriptie 'TUC' op één zijde en '150' op de andere zijde.

TUKYSA wordt geleverd in blisterverpakkingen van aluminiumfolie. Elke verpakking bevat:
TUKYSA 50 mg filmomhulde tabletten

- 88 tabletten (11 blisterverpakkingen met elk 8 tabletten).

TUKYSA 150 mg filmomhulde tabletten

- 84 tabletten (21 blisterverpakkingen met elk 4 tabletten).

Niet alle genoemde verpakkingsgrootten worden in de handel gebracht.

Houder van de vergunning voor het in de handel brengen

Pfizer Europe MA EEIG
Boulevard de la Plaine 17
1050 Brussel
België

Fabrikant

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

Of

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

Neem voor alle informatie over dit geneesmiddel contact op met de lokale vertegenwoordiger van de houder van de vergunning voor het in de handel brengen:

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

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

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

Danmark
Pfizer ApS
Tlf: +45 44 20 11 00

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

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

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

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

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

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

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

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

Ísland
Icepharma hf.
Sími: +354 540 8000

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

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

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

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

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

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

Norge
Pfizer AS
Tlf: +47 67 52 61 00

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Deze bijsluiter is voor het laatst goedgekeurd in

Meer informatie over dit geneesmiddel is beschikbaar op de website van het Europees Geneesmiddelenbureau: <https://www.ema.europa.eu>.