

**VEDLEGG I**  
**PREPARATOMTALE**

## **1. LEGEMIDLETS NAVN**

TUKYSA 50 mg filmdrasjerte tabletter  
TUKYSA 150 mg filmdrasjerte tabletter

## **2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSETNING**

### TUKYSA 50 mg filmdrasjerte tabletter

Hver filmdrasjert tablett inneholder 50 mg tukatinib (tucatinib.).

### TUKYSA 150 mg filmdrasjerte tabletter

Hver filmdrasjert tablett inneholder 150 mg tukatinib (tucatinib.).

### Hjelpestoffer med kjent effekt

Hver 150 mg filmdrasjert tablett inneholder 27,64 mg natrium og 30,29 mg kalium.  
En 300 mg dose med TUKYSA inneholder 55,3 mg natrium og 60,6 mg kalium.

For fullstendig liste over hjelpestoffer, se pkt. 6.1.

## **3. LEGEMIDDELFORM**

Tablett, filmdrasjert (tablett/tab.).

### TUKYSA 50 mg filmdrasjerte tabletter

Rund, gul filmdrasjert tablett merket med «TUC» på den ene siden og «50» på den andre siden.  
Tabletten på 50 mg har en diameter på ca. 8 mm.

### TUKYSA 150 mg filmdrasjerte tabletter

Oval, gul filmdrasjert tablett merket med «TUC» på den ene siden og «150» på den andre siden.  
Tabletten på 150 mg er ca. 17 mm lang og 7 mm bred.

## **4. KLINISKE OPPLYSNINGER**

### **4.1 Indikasjon(er)**

TUKYSA er indisert i kombinasjon med trastuzumab og capecitabin for behandling av voksne pasienter med HER2-positiv, lokalt fremskreden eller metastatisk brystkreft, som har fått minst 2 anti-HER2 behandlingsregimer tidligere.

### **4.2 Dosering og administrasjonsmåte**

Behandling med TUKYSA skal initieres og føres tilsyn med av en lege med erfaring i bruk av legemidler til behandling av kreft.

### Dosering

Den anbefalte dosen er 300 mg tukatinib (to 150 mg tabletter) tatt to ganger daglig kontinuerlig i kombinasjon med trastuzumab og capecitabin ved dosene beskrevet i Tabell 1. Les preparatomtalen for samtidig administrerte trastuzumab og capecitabin for ytterligere informasjon. Det spiller ingen rolle hvilken rekkefølge behandlingskomponentene administreres i.

**Tabell 1: Anbefalt dosering**

| Behandling                         | Dose                                              | Behandlingsdager           | Doseringstidspunkt i forhold til matinntak |
|------------------------------------|---------------------------------------------------|----------------------------|--------------------------------------------|
| Tukatinib                          | 300 mg peroralt to ganger daglig                  | Kontinuerlig               | Med eller uten et måltid                   |
| Capecitabin                        | 1 000 mg/m <sup>2</sup> peroralt to ganger daglig | Dag 1 til 14 hver 21 dager | Innen 30 minutter etter et måltid          |
| Trastuzumab<br>Intravenøs dosering |                                                   |                            |                                            |
| Initiell dose                      | 8 mg/kg intravenøst                               | Dag 1                      |                                            |
| Etterfølgende doser                | 6 mg/kg intravenøst                               | Hver 21 dager              | Ikke relevant                              |
| ELLER                              |                                                   |                            |                                            |
| Subkutan dosering                  | 600 mg subkutan                                   | Hver 21 dager              |                                            |

Behandling med TUKYSA bør fortsette inntil sykdomsprogresjon eller uakseptabel toksisitet.

#### Manglende dose

Hvis det hoppes over en dose, skal pasienten ta den neste dosen i henhold til planen.

#### Dosemodifikasjon

De anbefalte modifikasjonene av tukatinibdosen for pasienter med bivirkninger (se pkt. 4.8) er oppgitt i Tabell 2 og 3. Les preparatomtalen for samtidig administrerte trastuzumab og capecitabin for dosemodifikasjoner ved toksisitet som det mistenkes at forårsakes av disse behandlingene.

**Tabell 2: Anbefalte dosereduksjoner for tukatinib ved bivirkninger**

| Dosenivå             | Tukatinibdose                        |
|----------------------|--------------------------------------|
| Anbefalt startdose   | 300 mg to ganger daglig              |
| Første dosereduksjon | 250 mg to ganger daglig              |
| Andre dosereduksjon  | 200 mg to ganger daglig              |
| Tredje dosereduksjon | 150 mg to ganger daglig <sup>1</sup> |

<sup>1</sup> TUKYSA skal seponeres permanent hos pasienter som ikke tåler 150 mg peroralt to ganger daglig.

**Tabell 3: Anbefalte modifikasjoner av tukatinibdosering ved bivirkninger**

| Bivirkning                                        | Alvorlighetsgrad <sup>1</sup>                                                                                                 | Modifikasjon av tukatinibdosering                                                                                                                                                            |
|---------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Diaré                                             | Grad 1 og 2                                                                                                                   | Ingen dosemodifikasjon nødvendig.                                                                                                                                                            |
|                                                   | Grad 3 uten behandling mot diaré                                                                                              | Initier eller intensiver passende medisinsk behandling. Avbryt tukatinib til bedring til $\leq$ Grad 1 og gjenoppta deretter tukatinib ved samme dosenivå.                                   |
|                                                   | Grad 3 med behandling mot diaré                                                                                               | Initier eller intensiver passende medisinsk behandling. Avbryt tukatinib til bedring til $\leq$ Grad 1 og gjenoppta deretter tukatinib ved et dosenivå som er ett nivå lavere enn tidligere. |
|                                                   | Grad 4                                                                                                                        | Seponer tukatinib permanent.                                                                                                                                                                 |
| Økt ALAT, ASAT eller total bilirubin <sup>2</sup> | Grad 1 bilirubin ( $> \text{ULN}$ til $1,5 \times \text{ULN}$ )                                                               | Ingen dosemodifikasjon nødvendig.                                                                                                                                                            |
|                                                   | Grad 2 bilirubin ( $> 1,5$ til $3 \times \text{ULN}$ )                                                                        | Avbryt tukatinib til bedring til $\leq$ Grad 1 og gjenoppta deretter tukatinib ved samme dosenivå.                                                                                           |
|                                                   | Grad 3 ALAT eller ASAT ( $> 5$ til $20 \times \text{ULN}$ )<br>ELLER<br>Grad 3 bilirubin ( $> 3$ til $10 \times \text{ULN}$ ) | Avbryt tukatinib til bedring til $\leq$ Grad 1 og gjenoppta deretter tukatinib ved et dosenivå som er ett nivå lavere enn tidligere.                                                         |
|                                                   | Grad 4 ALAT eller ASAT ( $> 20 \times \text{ULN}$ )<br>ELLER<br>Grad 4 bilirubin ( $> 10 \times \text{ULN}$ )                 | Seponer tukatinib permanent.                                                                                                                                                                 |
|                                                   | ALAT eller ASAT $> 3 \times \text{ULN}$<br>OG<br>Bilirubin $> 2 \times \text{ULN}$                                            | Seponer tukatinib permanent.                                                                                                                                                                 |
| Andre bivirkninger                                | Grad 1 og 2                                                                                                                   | Ingen dosemodifikasjon nødvendig.                                                                                                                                                            |
|                                                   | Grad 3                                                                                                                        | Avbryt tukatinib til bedring til $\leq$ Grad 1 og gjenoppta deretter tukatinib ved et dosenivå som er ett nivå lavere enn tidligere.                                                         |
|                                                   | Grad 4                                                                                                                        | Seponer tukatinib permanent.                                                                                                                                                                 |

1. Grader er basert på National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events, versjon 4.03

2. Forkortelser: ULN=upper limit of normal (øvre normalgrense); ALAT = alaninaminotransferase; ASAT = aspartaminotransferase

#### Samtidig administrasjon med CYP2C8-hemmere

Samtidig bruk med sterke CYP2C8-hemmere bør unngås. Hvis samtidig administrasjon med en sterk CYP2C8-hemmer ikke kan unngås, skal startdosen med tukatinib reduseres til 100 mg peroralt to ganger daglig. Etter å ha seponert den sterke CYP2C8-hemmeren i 3 eliminasjonsshalveringstider, skal den tukatinibdosen som ble tatt før initiering av hemmeren gjenopptas (se pkt. 4.4 og pkt. 4.5). Overvåkning av TUKYSA-toksicitet skal økes ved administrering med moderate CYP2C8-hemmere.

#### Spesielle populasjoner

##### *Eldre*

Ingen dosejustering er nødvendig hos pasienter  $\geq 65$  år (se pkt. 5.2). Tukatinib har ikke blitt undersøkt hos pasienter over 80 år.

##### *Nedsatt nyrefunksjon*

Ingen dosejustering er nødvendig hos pasienter med mild, moderat eller alvorlig nedsatt nyrefunksjon (se pkt. 5.2).

### *Nedsatt leverfunksjon*

Ingen dosejustering er nødvendig hos pasienter med mild eller moderat nedsatt leverfunksjon (se pkt. 5.2). Hos pasienter med alvorlig nedsatt leverfunksjon (Child-Pugh C), anbefales en redusert startdose på 200 mg peroralt to ganger daglig.

### *Pediatrisk populasjon*

Sikkerhet og effekt av TUKYSA hos pediatriske pasienter har ikke blitt fastslått. Det finnes ingen tilgjengelige data.

### Administrasjonsmåte

TUKYSA er til oral bruk. Tablettene skal svelges hele og ikke tygges, knuses eller deles før de svelges (se pkt. 5.2).

TUKYSA skal tas med ca. 12 timers mellomrom, til samme tidspunkt hver dag, med eller uten et måltid. TUKYSA kan tas samtidig som capecitabin.

## **4.3 Kontraindikasjoner**

Overfølsomhet overfor virkestoffet eller overfor noen av hjelpestoffene listet opp i pkt. 6.1.

## **4.4 Advarsler og forsiktighetsregler**

### Laboratorietester

#### Økt ALAT, ASAT og bilirubin

Økt ALAT, ASAT og bilirubin har blitt sett under behandling med tukatinib (se pkt. 4.8). ALAT, ASAT og total bilirubin skal overvåkes hver tredje uke eller som klinisk indisert. Basert på alvorlighetsgraden av bivirkningen skal behandling med tukatinib avbrytes, deretter dosereduseres eller seponeres permanent (se pkt. 4.2).

#### Økt kreatinin uten nedsatt nyrefunksjon

Økning i serumkreatinin (30 % gjennomsnittlig økning) har vært observert på grunn av hemming av renal tubulær transport av kreatinin uten å påvirke glomerulærfunksjon (se pkt. 4.8). Alternative markører, for eksempel BUN, cystatin C eller beregnet glomerulær filtrasjonsrate (GFR), som ikke er basert på kreatinin, kan vurderes for å fastslå om nyrefunksjon er nedsatt.

### Diaré

Diaré, inkludert alvorlige episoder som dehydrering, hypotensjon, akutt nyreskade og død, har blitt rapportert under behandling med tukatinib (se pkt. 4.8). Hvis diaré oppstår, skal legemidler mot diaré administreres som klinisk indisert. Ved diaré av Grad  $\geq 3$  skal behandling med tukatinib avbrytes, deretter skal dosen reduseres eller seponeres permanent (se pkt. 4.2). Rask medisinsk behandling bør også settes i gang ved vedvarende diaré av Grad 2 med samtidig kvalme og/eller oppkast av Grad  $\geq 2$ . Diagnostiske tester skal utføres som klinisk indisert for å utelukke infeksjøs årsaker til diaré av Grad 3 eller 4 eller diaré av enhver grad med kompliserende faktorer (dehydrering, feber, nøytropeni).

### Embryoføtal toksisitet

Basert på funn fra dyrestudier og virkningsmekanismen kan tukatinib forårsake skadelige effekter på fosteret når det administreres til gravide kvinner. I forplantningsstudier hos dyr forårsaket administrasjon av tukatinib til drektige kaniner under organogenese fostermisdannelser hos kaniner ved maternale eksponeringer som tilsvarer klinisk eksponering ved den anbefalte dosen.

Gravide kvinner skal veiledes om den potensielle risikoen for et foster. Kvinner som kan bli gravide, skal rådes til å bruke sikker prevensjon under og inntil minst 1 uke etter siste dose med behandling (se

pkt. 4.6). Mannlige pasienter med kvinnelige partnere som kan bli gravide, skal også rådes til å bruke en sikker prevensjonsmetode under og inntil minst 1 uke etter siste dose med behandling.

#### Sensitive CYP3A-substrater

Tukatinib er en sterk CYP3A-hemmer. Tukatinib har derfor potensial for å påvirke legemidler som metaboliseres av CYP3A, noe som kan føre til økte plasmakonsentrasjoner av det andre produktet (se pkt. 4.5). Når tukatinib administreres samtidig med andre legemidler, skal preparatomtalen for det andre legemiddelet leses for anbefalinger om samtidig administrasjon med CYP3A-hemmere. Samtidig behandling med tukatinib og CYP3A-substrater når minimale endringer i konsentrasjonen kan føre til alvorlige eller livstruende bivirkninger, bør unngås. Hvis samtidig bruk ikke kan unngås, skal dosen av CYP3A-substratet reduseres i henhold til preparatomtalen til 1 legemiddelet som administreres samtidig.

#### P-gp-substrater

Samtidig bruk av tukatinib med et P-gp-substrat økte plasmakonsentrasjonene av P-gp-substratet, noe som kan øke toksisiteten assosiert med et P-gp-substrat. Dosereduksjon av P-gp-substrater (inkludert sensitive intestinale substrater som dabigatran) skal vurderes i henhold til preparatomtalen for legemiddelet som administreres samtidig, og P-gp-substrater skal administreres med forsiktighet når minimale endringer i konsentrasjonen kan føre til alvorlige eller livstruende toksisiteter.

#### Sterke CYP3A- / moderate CYP2C8-indusere

Samtidig bruk av tukatinib med en sterk CYP3A- eller moderat CYP2C8-induser reduserte tukatinibkonsentrasjonene, noe som kan redusere virkningen av tukatinib. Samtidig bruk med en sterk CYP3A-induser eller moderat CYP2C8-induser bør unngås.

#### Sterke/moderate CYP2C8-hemmere

Samtidig bruk av tukatinib med en sterk CYP2C8-hemmer økte tukatinibkonsentrasjonene, noe som kan øke risikoen for tukatinibtoksitet. Samtidig bruk med sterke CYP2C8-hemmere (se pkt. 4.2) skal unngås.

Det er ingen kliniske data om påvirkningen av samtidig bruk av moderate CYP2C8-hemmere på tukatinibkonsentrasjoner. Overvåkning for tukatinibtoksitet skal økes med moderate CYP2C8-hemmere.

#### Informasjon om hjelpestoffer

Dette legemiddelet inneholder 55,3 mg natrium i hver 300 mg dose. Dette tilsvarer 2,75 % av den anbefalte maksimale daglige dosen av natrium gjennom dietten for en voksen person.

Dette legemiddelet inneholder 60,6 mg kalium i hver 300 mg dose. Dette må tas med i betraktning for pasienter med nedsatt nyrefunksjon eller pasienter som går på en kontrollert kaliumdiett (kosthold med lavt kaliuminnhold).

### **4.5 Interaksjon med andre legemidler og andre former for interaksjon**

Tukatinib metaboliseres hovedsakelig av CYP2C8. Tukatinib er en metabolismebasert inaktivator av CYP3A og hemmer renale transportører av metformin og kreatinin. Tukatinib er et substrat av P-gp.

#### Virkninger av andre legemidler på tukatinib

##### CYP3A-/CYP2C8-indusere

En klinisk legemiddelinteraksjonsstudie fant at samtidig administrasjon av en enkel dose på 300 mg tukatinib med rifampicin (en sterk CYP3A- og moderat CYP2C8-induser) resulterte i reduksjon av

tukatinibkonsentrasjoner (0,6 ganger  $C_{\max}$  (90 % KI: 0,5; 0,8) og 0,5 ganger AUC (90 % KI: 0,4; 0,6)). Samtidig administrasjon av tukatinib med sterke CYP3A- eller moderate CYP2C8-indusere som rifampicin, fenytoin, johannesurt eller karbamazepin bør unngås fordi det kan føre til redusert virkning av tukatinib (se pkt. 4.4).

#### CYP2C8-hemmere

En klinisk legemiddelinteraksjonsstudie fant at samtidig administrasjon av en enkel dose på 300 mg tukatinib med gemfibrozil (en sterk CYP2C8-hemmer) resulterte i en økning av tukatinibkonsentrasjoner (1,6 ganger  $C_{\max}$  (90 % KI: 1,5; 1,8) og 3,0 ganger AUC (90 % KI: 2,7; 3,5)). Samtidig administrasjon av tukatinib med sterke CYP2C8-hemmere som gemfibrozil bør unngås fordi det kan føre til økt risiko for tukatinibtoksisitet (se pkt. 4.4).

#### CYP3A-hemmere

En klinisk legemiddelinteraksjonsstudie fant at samtidig administrasjon av en enkel dose på 300 mg tukatinib med itraconazol (en sterk CYP3A-hemmer) resulterte i en økning av tukatinibkonsentrasjoner (1,3 ganger  $C_{\max}$  (90 % KI: 1,2; 1,4) og 1,3 ganger AUC (90 % KI: 1,3; 1,4)). Ingen dosejustering er nødvendig.

#### Protonpumpehemmere

Basert på kliniske legemiddelinteraksjonsstudier utført med tukatinib, ble det ikke observert noen legemiddelinteraksjoner når tukatinib kombineres med omeprazol (en protonpumpehemmer). Ingen dosejustering er nødvendig.

#### Virkninger av tukatinib på andre legemidler

##### CYP3A-substrater

Tukatinib er en sterk CYP3A-hemmer. En klinisk legemiddelinteraksjonsstudie fant at samtidig administrasjon av tukatinib med midazolam (et sensitivt CYP3A-substrat) resulterte i en økning av midazolamkonsentrasjoner (3,0 ganger  $C_{\max}$  (90 % KI: 2,6; 3,4) og 5,7 ganger AUC (90 % KI: 5,0; 6,5)). Samtidig administrasjon av tukatinib med sensitive CYP3A-substrater som alfentanil, avanafil, buspiron, darifenacin, darunavir, ebastin, everolimus, ibrutinib, lomitapid, lovastatin, midazolam, naloksekol, sakinavir, simvastatin, sirolimus, takrolimus, tipranavir, triazolam og vardenafil kan øke den systemiske eksponeringen av disse, noe som kan øke toksisiteten assosiert med et CYP3A-substrat. Samtidig bruk av tukatinib med CYP3A-substrater når minimale endringer i konsentrasjonen kan føre til alvorlige eller livstruende toksisiteter, skal unngås. Hvis samtidig bruk ikke kan unngås, må dosen av CYP3A-substratet reduseres i henhold til preparatomtalen til legemiddelet som administreres samtidig.

##### P-gp-substrater

En klinisk legemiddelinteraksjonsstudie fant at samtidig administrasjon av tukatinib med digoksin (et sensitivt P-gp-substrat) resulterte i en økning av digoksinkonsentrasjoner (2,4 ganger  $C_{\max}$  (90 % KI: 1,9; 2,9) og 1,5 ganger AUC (90 % KI: 1,3; 1,7)). Samtidig bruk av tukatinib med et P-gp-substrat kan øke plasmakonsentrasjonene av P-gp-substratet, noe som kan øke toksisiteten assosiert med P-gp-substratet. Dosereduksjon av P-gp-substrater (inkludert sensitivt intestinalt substrat som dabigatran) skal vurderes i henhold til preparatomtalen for legemiddelet som administreres samtidig, og P-gp-substrater skal administreres med forsiktighet når minimale endringer i konsentrasjonen kan føre til alvorlige eller livstruende toksisiteter (se pkt. 4.4).

##### CYP2C8-substrater

En klinisk legemiddelinteraksjonsstudie fant at samtidig administrasjon av tukatinib med repaglinid (et CYP2C8-substrat) resulterte i en økning av repaglinidkonsentrasjoner (1,7 ganger  $C_{\max}$  (90 % KI: 1,4; 2,1) og 1,7 ganger AUC (90 % KI: 1,5; 1,9)). Ingen dosejustering er nødvendig.

##### MATE1/2K-substrater

En klinisk legemiddelinteraksjonsstudie fant at samtidig administrasjon av tukatinib med metformin (et MATE1/2-K-substrat) resulterte i en økning av metforminkonsentrasjoner (1,1 ganger  $C_{\max}$  (90 % KI: 1,0; 1,2) og 1,4 ganger AUC (90 % KI: 1,2; 1,5)). Tukatinib reduserte renal clearance for

metformin uten noen effekt på GFR som målt ved ioheksolclearance og serumcystatin C. Ingen dosejustering er nødvendig.

#### CYP2C9-substrater

Basert på kliniske legemiddelinteraksjonsstudier utført med tukatinib, ble det ikke observert noen legemiddelinteraksjoner når tukatinib kombineres med tolbutamid (et sensitivt CYP2C9-substrat). Ingen dosejustering er nødvendig.

### **4.6 Fertilitet, graviditet og amming**

#### Kvinner som kan bli gravide / prevensjon hos menn og kvinner

Basert på funn fra dyr kan tukatinib forårsake skadelige farmakologiske virkninger når det administreres til kvinner under graviditet, og/eller på fosteret / det nyfødte barnet. Kvinner som kan bli gravide, skal rådes til å unngå å bli gravide og å bruke sikker prevensjon under og inntil minst 1 uke etter behandling. Mannlige pasienter med kvinnelige partnere som kan bli gravide, skal også rådes til å bruke sikker prevensjon under og inntil minst 1 uke etter behandling (se pkt. 4.4).

Les også pkt. 4.6 i preparatomtalen for trastuzumab og capecitabin.

#### Graviditet

Det er ingen data på bruk av tukatinib hos gravide kvinner. Studier på dyr har vist reproduksjonstoksisitet (se pkt. 5.3). TUKYSA skal ikke brukes under graviditet med mindre kvinnens kliniske tilstand krever behandling med tukatinib. Hos kvinner som kan bli gravide, bør graviditetstesting utføres før oppstart av behandling med tukatinib. Hvis pasienten blir gravid under behandling, må den potensielle faren for fosteret / det nyfødte barnet forklares for pasienten.

#### Amming

Det er ukjent om tukatinib/metabolitter blir skilt ut i morsmelk hos mennesker. En risiko for nyfødte/spedbarn som ammes kan ikke utelukkes. Amming skal opphøre ved behandling med TUKYSA. Amming kan gjenopptas 1 uke etter behandling.

#### Fertilitet

Det har ikke blitt utført noen fertilitetsstudier med menn eller kvinner. Basert på funn fra dyrestudier kan tukatinib svekke fertiliteten hos kvinner som kan bli gravide (se pkt. 5.3).

### **4.7 Påvirkning av evnen til å kjøre bil og bruke maskiner**

TUKYSA har ingen eller ubetydelig påvirkning på evnen til å kjøre bil og bruke maskiner. Det skal tas hensyn til pasientens kliniske status når pasientens evne til å utføre oppgaver som krever dømmekraft, motorferdigheter eller kognitive ferdigheter, vurderes.

### **4.8 Bivirkninger**

#### Sammendrag av sikkerhetsprofilen

De hyppigst rapporterte bivirkningene av Grad 3 og 4 ( $\geq 5$  %) under behandling, er diaré (13 %), økt ALAT (6 %) og økt ASAT (5 %).

Alvorlige bivirkninger forekom hos 29 % av pasienter behandlet med tukatinib og omfattet diaré (4 %), oppkast (3 %) og kvalme (2 %).

Bivirkninger som førte til seponering av TUKYSA, forekom hos 6 % av pasienter; de bivirkningene som oftest førte til seponering, var diaré (1 %) og økt ALAT (1 %). Bivirkninger som førte til

dosereduksjon av TUKYSA, forekom hos 23 % av pasienter; de bivirkningene som oftest førte til dosereduksjon, var diaré (6 %), økt ALAT (5 %) og økt ASAT (4 %).

### Bivirkningstabell

Dataene i dette punktet gjenspeiler eksponering av TUKYSA hos 431 pasienter med lokalt fremskreden, ikke-resektabel eller metastatisk HER2-positiv brystkreft som fikk TUKYSA i kombinasjon med trastuzumab og capecitabin, på tvers av to studier, HER2CLIMB og ONT-380-005 (se pkt. 5.1). Median varighet av eksponering for TUKYSA på tvers av disse studiene, var 7,4 måneder (variasjonsbredde: < 0,1, 43,6).

Bivirkningene observert under behandling, er oppført i dette punktet etter frekvenskategori. Frekvenskategoriene er definert på følgende måte: svært vanlige ( $\geq 1/10$ ); vanlige ( $\geq 1/100$  til  $< 1/10$ ); mindre vanlige ( $\geq 1/1\ 000$  til  $< 1/100$ ); sjeldne ( $\geq 1/10\ 000$  til  $< 1/1\ 000$ ); svært sjeldne ( $< 1/10\ 000$ ); ikke kjent (kan ikke anslås ut ifra tilgjengelige data).

**Tabell 4: Bivirkninger**

| Organklasser                                           | Frekvens      | Bivirkning                                                        |
|--------------------------------------------------------|---------------|-------------------------------------------------------------------|
| Sykdommer i respirasjonsorganer, thorax og mediastinum | Svært vanlige | Epistaksis                                                        |
| Gastrointestinale sykdommer                            | Svært vanlige | Diaré, kvalme, oppkast, stomatitt <sup>1</sup>                    |
| Hud- og underhudssykdommer                             | Svært vanlige | Utslett <sup>2</sup>                                              |
| Sykdommer i muskler, bindevev og skjelett              | Svært vanlige | Artralgi                                                          |
| Undersøkelser                                          | Svært vanlige | Økt ASAT, økt ALAT, økt bilirubin i blodet <sup>3</sup> , vekttap |

1. Stomatitt omfatter stomatitt, orofaryngeal smerte, munnsår, oral smerte, leppesår, glossodyn, tungeblegger, leppeblegger, oral dysestesi, tungsår, after
2. Utslett omfatter makulopapuløst utslett, dermatitis acneiform, erytem, makuløst utslett, papuløst utslett, pustuløst utslett, kløende utslett, erytematøst utslett, hudavflassing, urtikaria, allergisk dermatitt, palmarerytem, plantarerytem og hudtoksisitet
3. Økt bilirubin i blodet omfatter også hyperbilirubinemi

### Beskrivelse av utvalgte bivirkninger

#### Økt ALAT, ASAT eller bilirubin

I HER2CLIMB forekom økt ALAT, ASAT eller bilirubin hos 41 % av pasienter behandlet med tukatinib i kombinasjon med trastuzumab og capecitabin. Bivirkninger av Grad 3 og over forekom hos 9 % av pasientene. Økt ALAT, ASAT eller bilirubin førte til dosereduksjon hos 9 % av pasientene og behandlingsseponering hos 1,5 % av pasientene. Median tid til debut av enhver grad av økt ALAT, ASAT eller bilirubin var 37 dager; 84 % av bivirkningene opphørte med en median tid til bedring på 22 dager. Overvåking og dosemodifikasjon (inkludert seponering) bør vurderes (se pkt. 4.4).

#### Diaré

I HER2CLIMB forekom diaré hos 82 % av pasienter behandlet med tukatinib i kombinasjon med trastuzumab og capecitabin. Diaré av Grad 3 og over forekom hos 13 % av pasientene. To pasienter som utviklet diaré av Grad 4, døde senere, og diaré var en medvirkende faktor til dødsfallet. Diaré førte til dosereduksjon hos 6 % av pasientene og behandlingsseponering hos 1 % av pasientene. Median tid til debut av enhver grad av diaré var 12 dager; 81 % av diarébivirkningene opphørte med en median tid til bedring på 8 dager. Forebyggende bruk av legemidler mot diaré var ikke nødvendig. Legemidler mot diaré ble brukt i færre enn halvparten av behandlingssyklusene der diaré ble rapportert. Median varighet av bruk av legemidler mot diaré var 3 dager per syklus (se pkt. 4.4).

#### Økt kreatinin uten nedsatt nyrefunksjon

Økning i serumkreatinin har blitt observert hos pasienter behandlet med tukatinib som følge av hemming av renal tubulær transport av kreatinin uten at det påvirker glomerulær funksjon. I kliniske

studier forekom økninger i serumkreatinin (30 % gjennomsnittlig økning) innen den første syklusen av tukatinib, forble forhøyet, men stabil gjennom hele behandlingen og var reversibel da behandlingen ble seponert.

### Spesielle populasjoner

#### Eldre

I HER2CLIMB-studien var 82 pasienter som fikk tukatinib  $\geq 65$  år hvorav 8 pasienter var  $\geq 75$  år. Forekomsten av alvorlige bivirkninger var 34 % hos pasienter  $\geq 65$  år sammenlignet med 28 % hos pasienter  $< 65$  år. Det var for få pasienter  $\geq 75$  år til å vurdere forskjeller i sikkerhet.

### Melding av mistenkte bivirkninger

Melding av mistenkte bivirkninger etter godkjenning av legemiddelet er viktig. Det gjør det mulig å overvåke forholdet mellom nytte og risiko for legemiddelet kontinuerlig. Helsepersonell oppfordres til å melde enhver mistenkt bivirkning. Dette gjøres via det nasjonale meldesystemet som beskrevet i Appendix V.

## **4.9 Overdosering**

Det finnes ingen spesifikk antidot, og effekten av hemodialyse ved behandling av tukatiniboverdosering er ikke kjent. Ved en overdosering skal behandling med tukatinib avbrytes og generelle støttende tiltak igangsettes.

## **5. FARMAKOLOGISKE EGENSKAPER**

### **5.1 Farmakodynamiske egenskaper**

Farmakoterapeutisk gruppe: antineoplastiske midler, proteinkinasehemmere, ATC-kode: L01EH03.

#### Virkningsmekanisme

Tukatinib er en reversibel, potent og selektiv tyrosinkinasehemmer av HER2. I cellesignaliserende assays er tukatinib  $> 1\,000$  ganger mer selektiv for HER2 sammenlignet med epidermal vekstfaktorreseptor. *In vitro* hemmer tukatinib fosforyleringen av HER2 og HER3, noe som resulterer i hemming av nedstrøms cellesignalisering og celleproliferasjon og induserer død hos HER2-drevne tumorceller. *In vivo* hemmer tukatinib veksten av HER2-drevne tumorer, og kombinasjonen av tukatinib og trastuzumab viste forsterket antitumoraktivitet *in vitro* og *in vivo* sammenlignet med hvert av legemidlene alene.

#### Farmakodynamiske effekter

##### Kardial elektrofysiologi

Gjentatte doser med tukatinib 300 mg to ganger om dagen hadde ingen effekt på QTc-intervallet i en TQT-studie med friske forsøkspersoner.

#### Klinisk effekt og sikkerhet

Effekten av tukatinib kombinert med trastuzumab og capecitabin ble evaluert i en randomisert, dobbeltblind, placebokontrollert, aktivkomparator, global studie (HER2CLIMB). Inkluderte pasienter hadde lokalt fremskreden, ikke-resekerbar eller metastatisk HER2-positiv brystkreft med eller uten hjernemetastaser, og hadde tidligere blitt behandlet med trastuzumab, pertuzumab og trastuzumab emtansin (T-DM1) hver for seg eller i kombinasjon, i neoadjuvant, adjuvant eller metastatisk setting. HER2-overekspressjon eller -amplifisering ble bekreftet ved sentral laboratorieanalyse.

Pasienter med hjernemetastaser, inkludert de med ubehandlet eller fremadskridende lesjoner, var kvalifisert for inkludering forutsatt at de var nevrologisk stabile og ikke trengte umiddelbar hjernebestråling eller -kirurgi. Pasienter som trengte umiddelbar lokal intervensjon, kunne motta lokal behandling og deretter inkluderes. Studien omfattet pasienter med ubehandlede hjernemetastaser og pasienter med behandlede hjernemetastaser som enten var stabile eller fremadskridende siden forrige hjernebestråling eller -kirurgi. Pasienter ble utelukket fra studien hvis de fikk systemiske kortikosteroider (totalt  $\geq 2$  mg deksametason eller tilsvarende daglig) for å kontrollere symptomer på CNS-metastaser  $< 28$  dager før første dose av studielegemidlet. Studien utelukket også pasienter med sykdom i leptomeningene. Pasienter som hadde blitt behandlet med HER2-tyrosinkineasehemmere tidligere, ble utelukket fra studien med unntak av pasienter som fikk lapatinib i  $\leq 21$  dager og som fikk det seponert av andre grunner enn sykdomsprogresjon eller alvorlig toksisitet. For pasienter med hormonreseptorpositive tumorer var ikke endokrin terapi tillatt som samtidig terapi, med unntak av gonadotropinfrigjørende hormonagonister brukt til ovariesuppresjon hos kvinner før menopause.

Totalt 612 pasienter ble randomisert 2:1 til å få tukatinib i kombinasjon med trastuzumab og capecitabin (N=410) eller placebo i kombinasjon med trastuzumab og capecitabin (N=202). Randomisering ble stratifisert ved tilstedeværelsen av eller historikk av hjernemetastaser (ja vs. nei), ECOG-prestasjonsstatus (Eastern Cooperative Oncology Group) (0 vs. 1) og region (USA, Canada eller resten av verden).

Pasientdemografien var balansert mellom behandlingsarmene. Median alder var 54 år (variasjonsbredde: 25 til 82); 116 (19 %) pasienter var 65 år eller eldre. 444 pasienter var hvite (73 %) og 607 var kvinner (99 %). 314 pasienter (51 %) hadde en ECOG-prestasjonsstatus på 1, og 298 pasienter (49 %) hadde en ECOG-prestasjonsstatus på 0. Seksti prosent hadde østrogen- og/eller progesteronreseptorpositiv sykdom. Førtiåtte prosent av pasientene hadde en tilstedeværelse av, eller historikk av, hjernemetastaser; av disse hadde 23 % ubehandlede hjernemetastaser, 40 % hadde behandlede, men stabile hjernemetastaser og 37 % hadde behandlede, men radiografisk fremadskridende hjernemetastaser. Dessuten hadde 49 % av pasienter lungemetastaser, 35 % hadde levermetastaser og 14 % hadde hudmetastaser. Pasienter hadde en median på 4 (variasjonsbredde: 2 til 17) tidligere linjer med systemisk behandling og en median på 3 (variasjonsbredde: 1 til 14) tidligere linjer med systemisk behandling i metastatisk setting. Alle pasienter mottok tidligere trastuzumab-baserte behandlinger og trastuzumab emtansin, mens alle bortsett fra to pasienter hadde fått pertuzumab-basert behandling tidligere.

Tukatinib eller placebo, 300 mg peroralt to ganger per dag, ble administrert inntil sykdomsprogresjon eller uakseptabel toksisitet. Trastuzumab ble administrert intravenøst som en støtdose på 8 mg/kg på dag 1 av syklus 1, etterfulgt av en vedlikeholdsdose på 6 mg/kg på dag 1 av hver etterfølgende 21-dagers syklus. Et alternativt doseringsalternativ for trastuzumab var en fast dose på 600 mg administrert subkutant på dag 1 av hver 21-dagers syklus. Capecitabine, 1 000 mg/m<sup>2</sup> peroralt to Samganger per dag, ble administrert på dagene 1 til og med 14 i hver 21-dagers syklus.

Det primære endepunktet var progresjonsfri overlevelse (PFS) ved blindet, uavhengig sentral gjennomgang (BICR) hos de først 480 randomiserte pasientene. I denne populasjonen var median varighet av eksponering for tukatinib 7,3 måneder (variasjonsbredde  $<0,1, 35,1$ ) for pasienter i tukatinib + trastuzumab + capecitabin-armen sammenlignet med 4,4 måneder (variasjonsbredde:  $<0,1, 24,0$ ) med placebo for pasienter i placebo + trastuzumab + capecitabin-armen. Liknende forskjeller i eksponering for trastuzumab og capecitabin ble observert.

Sekundære endepunkt ble evaluert hos alle randomiserte pasienter (N=612) og omfattet total overlevelse (OS), PFS blant pasienter med en historikk eller tilstedeværelse av hjernemetastaser (PFS<sub>BrainMets</sub>) og bekreftet objektiv responsrate (ORR).

Resultater fra primære og sekundære endepunkt var gjennomgående på tvers av forhåndsspesifiserte undergrupper: hormonreseptorstatus, tilstedeværelse eller historikk av hjernemetastaser, ECOG-status og region. PFS som fastslått av utprøver, var i overensstemmelse med PFS som vurdert av BICR.

Effektresultater fra primæranalysen er oppsummert i Tabell 5 og Figur 1 og 2.

**Tabell 5: Effektresultater fra HER2CLIMB-studien (primæranalyse)**

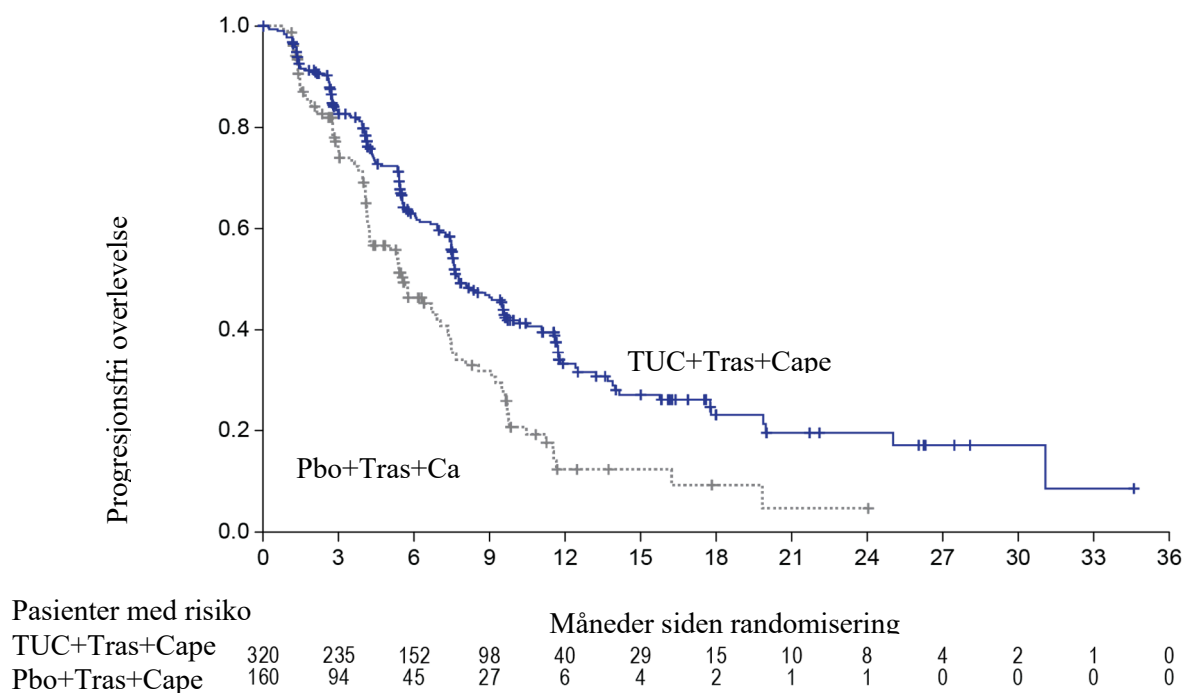
|                                                          | <b>Tukatinib + Trastuzumab +<br/>Capecitabin</b> | <b>Placebo + Trastuzumab +<br/>Capecitabin</b> |
|----------------------------------------------------------|--------------------------------------------------|------------------------------------------------|
| <b>PFS<sup>1</sup></b>                                   | <b>N=320</b>                                     | <b>N=160</b>                                   |
| Antall hendelser (%)                                     | 178 (56)                                         | 97 (61)                                        |
| Hazard ratio (95 % KI) <sup>2</sup>                      | 0,54 (0,42, 0,71)                                |                                                |
| P-verdi <sup>3</sup>                                     | < 0,00001                                        |                                                |
| Median (måneder) (95 % KI <sup>4</sup> )                 | 7,8 (7,5, 9,6)                                   | 5,6 (4,2, 7,1)                                 |
| <b>OS</b>                                                | <b>N=410</b>                                     | <b>N=202</b>                                   |
| Antall dødsfall, n (%)                                   | 130 (32)                                         | 85 (42)                                        |
| Hazard ratio (95 % KI) <sup>2</sup>                      | 0,66 (0,50, 0,87)                                |                                                |
| P-verdi <sup>3</sup>                                     | 0,00480                                          |                                                |
| Median OS, måneder (95 % KI)                             | 21,9 (18,3, 31,0)                                | 17,4 (13,6, 19,9)                              |
| <b>PFS<sub>BrainMets</sub><sup>4</sup></b>               | <b>N=198</b>                                     | <b>N=93</b>                                    |
| Antall hendelser (%)                                     | 106 (53,5)                                       | 51 (54,8)                                      |
| Hazard ratio (95 % KI) <sup>2</sup>                      | 0,48 (0,34, 0,69)                                |                                                |
| P-verdi <sup>3</sup>                                     | < 0,00001                                        |                                                |
| Median (måneder) (95 % KI)                               | 7,6 (6,2, 9,5)                                   | 5,4 (4,1, 5,7)                                 |
| <b>Bekreftet ORR for pasienter<br/>med målbar sykdom</b> | <b>N=340</b>                                     | <b>N=171</b>                                   |
| ORR (95 % KI) <sup>5</sup>                               | 40,6 (35,3, 46,0)                                | 22,8 (16,7, 29,8)                              |
| P-verdi <sup>6</sup>                                     | 0,00008                                          |                                                |
| CR (%)                                                   | 3 (0,9)                                          | 2 (1,2)                                        |
| PR (%)                                                   | 135 (39,7)                                       | 37 (21,6)                                      |
| <b>DOR</b>                                               |                                                  |                                                |
| Median DOR i måneder (95 %<br>KI) <sup>7</sup>           | 8,3 (6,2, 9,7)                                   | 6,3 (5,8, 8,9)                                 |

BICR = blinded independent central review (blindet, uavhengig sentral gjennomgang); KI = konfidensintervall; PFS = progression-free survival (progresjonsfri overlevelse); OS = overall survival (total overlevelse).

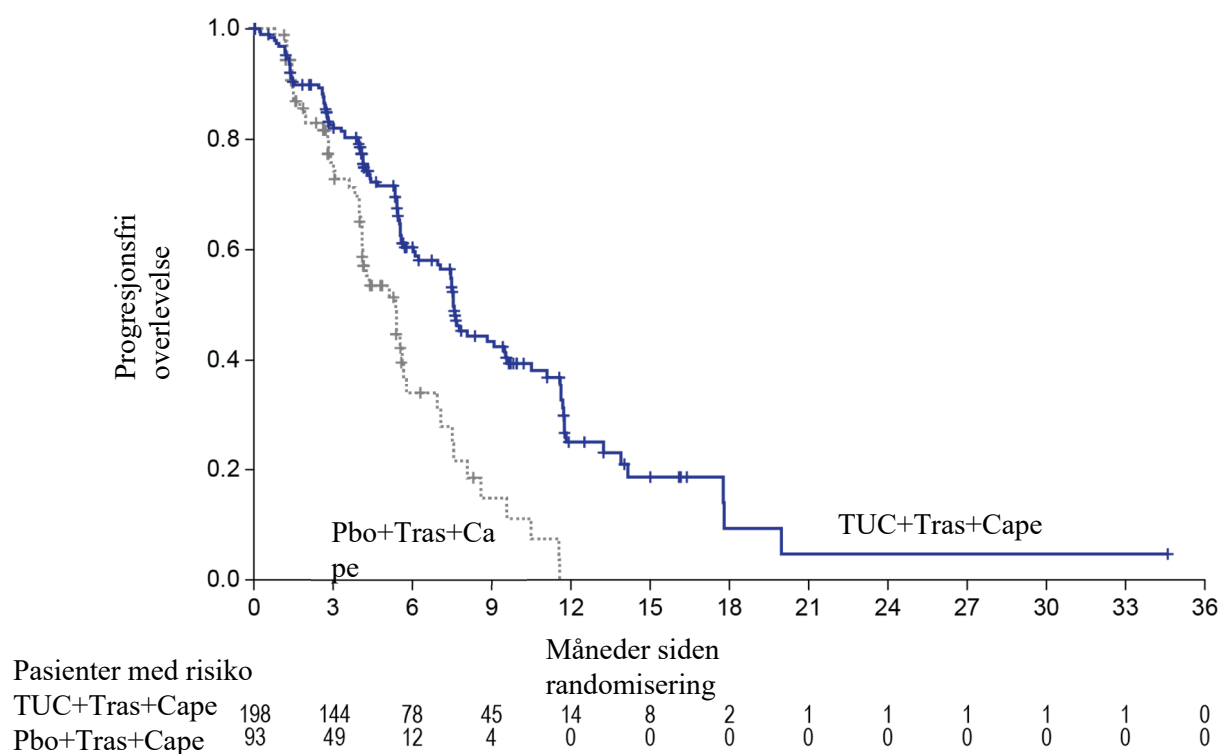
ORR = objektiv responsrate; CR = complete response (fullstendig respons); PR = partial response (delvis respons); DOR = duration of response (varighet av respons)

1. Primær PFS-analyse utført hos de første 480 randomiserte pasientene. PFS basert på Kaplan-Meier-analyse.
2. Hazard ratio og 95 % konfidensintervaller er basert på stratifisert Cox proporsjonal hazard regresjonsmodell kontrollert for stratifiseringsfaktorer (tilstedeværelse eller historikk av hjernemetastaser, ECOG-status (Eastern Cooperative Oncology Group) og område i verden)
3. Tosidig p-verdi basert på re-randomiseringsprosedyre kontrollert for stratifiseringsfaktorer
4. Analyser omfatter pasienter med historikk eller tilstedeværelse av parenkyme hjernemetastaser ved baseline, inkludert mål- og ikke-mål-lesjoner. Omfatter ikke pasienter som bare har durale lesjoner.
5. Tosidig 95 % nøyaktig konfidensintervall beregnet ved hjelp av Clopper-Pearson-metoden
6. Cochran-Mantel-Haenszel-test kontrollert for stratifiseringsfaktorer (tilstedeværelse eller historikk av hjernemetastaser, ECOG-status (Eastern Cooperative Oncology Group) og område i verden)
7. Beregnet ved hjelp av komplementær log-log-transformasjonsmetode

**Figur 1. Kaplan Meier-kurver for progresjonsfri overlevelse (i henhold til BICR)**

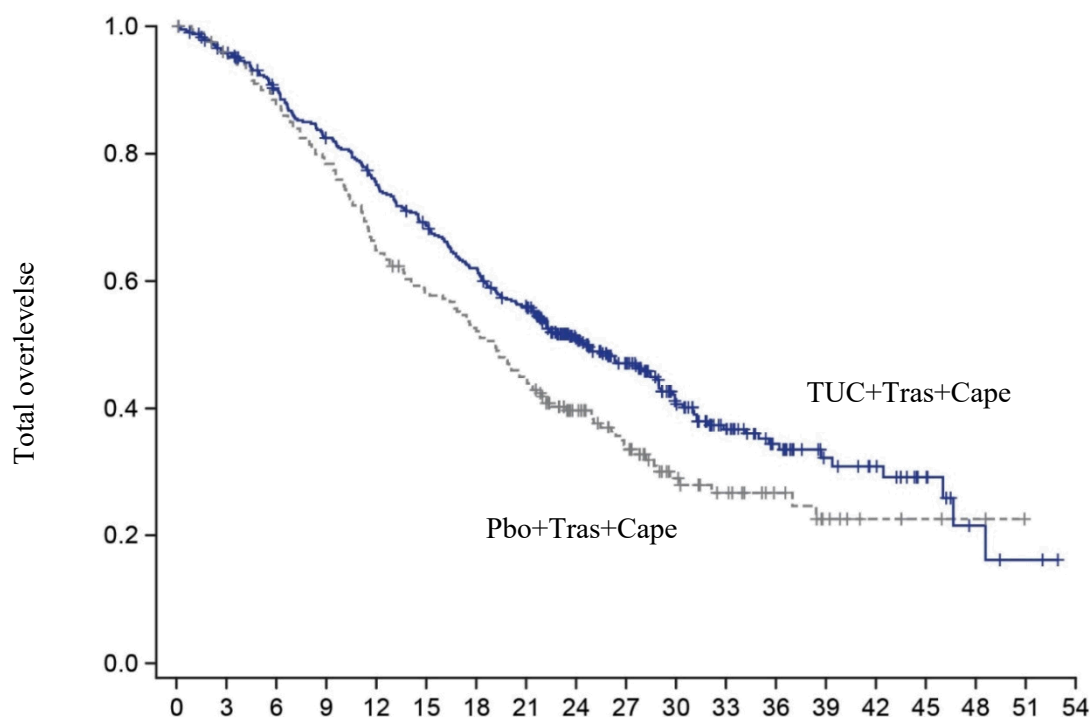


**Figur 2. Kaplan Meier-kurver for progresjonsfri overlevelse (i henhold til BICR) hos pasienter med hjernemetastaser**



Som planlagt ifølge protokoll ble endelig OS-analyse utført cirka to år etter siste pasient ble randomisert, basert på 370 hendelser, som samsvarte med en medianoppfølging på 29,6 måneder. Median OS var 24,7 måneder (95 % KI: 21,6, 28,9) for pasienter i armen med tukatinib + trastuzumab + capecitabin sammenlignet med 19,2 måneder (95 % KI: 16,4, 21,4) for pasienter i armen med placebo + trastuzumab + capecitabin (HR = 0,725; 95 % KI: 0,585, 0,898). Den endelige OS-analysen er til stede i figur 3.

**Figur 3. Kaplan Meier-kurver for total overlevelse (endelig analyse)**



| Pasienter med risiko | Måneder siden randomisering |     |     |     |     |     |     |     |     |     |    |    |    |    |    |    |   |   |   |
|----------------------|-----------------------------|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|----|----|----|----|----|----|---|---|---|
| TUC+Tras+Cape        | 410                         | 387 | 356 | 325 | 295 | 268 | 241 | 214 | 153 | 122 | 81 | 56 | 38 | 24 | 19 | 11 | 4 | 2 | 0 |
| Pbo+Tras+Cape        | 202                         | 191 | 174 | 156 | 129 | 114 | 103 | 87  | 63  | 47  | 28 | 21 | 14 | 8  | 4  | 3  | 2 | 0 | 0 |

### Pediatrisk populasjon

Det europeiske legemiddelkontoret (the European Medicines Agency) har gitt unntak fra forpliktelsen til å presentere resultater fra studier med TUKYSA i alle undergrupper av den pediatriiske populasjonen ved maligne brystneoplasmer (se pkt. 4.2 for informasjon om pediatriisk bruk).

## **5.2 Farmakokinetiske egenskaper**

Eksposering av tukatinib i plasma ( $AUC_{inf}$  og  $C_{max}$ ) demonstrerte doseproporsjonale økninger ved orale doser fra 50 til 300 mg (0,17 til 1 gang den anbefalte dosen). Tukatinib viste 1,7 ganger akkumulering for  $AUC$  og 1,5 ganger akkumulering for  $C_{max}$  etter administrasjon av 300 mg tukatinib to ganger daglig i 14 dager. Tid til steady-state var ca. 4 dager.

### Absorpsjon

Etter en enkel oral dose med 300 mg tukatinib var median tid til maksimumskonsentrasjon i plasma ca. 2,0 timer (variasjonsbredde 1,0 til 4,0 timer).

### Effekt av mat

Etter administrasjon av en enkel dose med tukatinib hos 11 forsøkspersoner etter et fettriikt måltid (ca. 58 % fett, 26 % karbohydrater og 16 % protein), økte gjennomsnittlig  $AUC_{inf}$  med 1,5 ganger,  $T_{max}$  gikk fra 1,5 timer til 4,0 timer og  $C_{max}$  var uendret. Effekten av mat på farmakokinetikken til tukatinib var ikke klinisk meningsfull, og tukatinib kan derfor administreres uten å ta hensyn til mat.

### Distribusjon

Det tilsynelatende distribusjonsvolumet for tukatinib var ca. 1670 l hos friske forsøkspersoner etter en enkel dose på 300 mg. Plasmaproteinbindingen var 97,1 % ved klinisk relevante konsentrasjoner.

## Biotransformasjon

Tukatinib metaboliseres hovedsakelig av CYP2C8 og i mindre grad via CYP3A og aldehydoksidasen.

### In vitro legemiddelinteraksjonsstudier

Tukatinib er et substrat av CYP2C8 og CYP3A.

Tukatinib er en reversibel hemmer av CYP2C8 og CYP3A og en tidsavhengig hemmer av CYP3A ved klinisk relevante konsentrasjoner.

Tukatinib har lavt potensial for å hemme CYP1A2, CYP2B6, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6 og UGT1A1 ved klinisk relevante konsentrasjoner.

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

Tukatinib hemmer MATE1/MATE2-K-mediert transport av metformin og OCT2/MATE1-mediert transport av kreatinin. Den observerte økningen i serumkreatinin i kliniske studier med tukatinib er på grunn av hemming av tubulær sekresjon av kreatinin via OCT2 og MATE1.

## Eliminasjon

Etter en enkel oral dose på 300 mg elimineres tukatinib fra plasma med en geometrisk gjennomsnittlig halveringstid på ca. 8,5 timer og tilsynelatende clearance på 148 l/t hos friske forsøkspersoner.

### Ekskresjon

Tukatinib elimineres hovedsakelig via lever og galle og elimineres ikke nevneverdig via nyrene. Etter en enkel oral dose med 300 mg <sup>14</sup>C-tukatinib ble ca. 85,8 % av den totale radioaktivt merket dosen gjenvunnet i feces (15,9 % av den administrerte dosen som uendret tukatinib) og 4,1 % i urin med en total gjenvinning på 89,9 % innen 312 timer etter dosering. I plasma var ca. 75,6 % av plasmaradioaktiviteten uendret, 19 % ble tilskrevet identifiserte metabolitter og ca. 5 % var utilordnet.

## Spesielle populasjoner

Basert på populasjonsfarmakokinetisk analyse i henhold til demografiske karakteristikk, hadde ikke alder (< 65 år (N=211); ≥ 65 år (N=27)), albumin (25,0 til 52,0 g/l), kreatininclearance (CL<sub>cr</sub> 60 til 89 ml/min (N=89); CL<sub>cr</sub> 30 til 59 ml/min (N=5)), kroppsvekt (40,7 til 138,0 kg), og rase (hvit (N=168), svart (N=53) eller asiatisk (N=10)) noen klinisk meningsfull effekt på tukatinibeksponering. Det finnes ingen data for forsøkspersoner med alvorlig nedsatt nyrefunksjon.

### *Nedsatt nyrefunksjon*

Farmakokinetikken av tukatinib har ikke blitt evaluert i en egen studie om nedsatt nyrefunksjon.

### *Nedsatt leverfunksjon*

Mild (Child-Pugh A) og moderat (Child-Pugh B) nedsatt leverfunksjon hadde ingen klinisk relevant effekt på tukatinibeksponering. Tukatinib AUC<sub>inf</sub> økte 1,6 ganger hos forsøkspersoner med alvorlig (Child-Pugh C) nedsatt leverfunksjon sammenlignet med forsøkspersoner med normal leverfunksjon. Det finnes ingen data for brystkreftpasienter med alvorlig nedsatt leverfunksjon.

## **5.3 Prekliniske sikkerhetsdata**

Det har ikke blitt utført karsinogenisitetstudier med tukatinib.

Tukatinib var ikke klastogen eller mutagen i den vanlige rekken av gentoksisitetstests.

I toksisitetstudier med gjentatt dosering i rotter ble corpora lutea- / corpus luteum-cyste redusert, interstitialceller i ovarium økte, atrofi i livmoren og økt slimdannelse i vagina, ble observert ved doser på  $\geq 6$  mg/kg/dag administrert to ganger daglig, tilsvarende 0,09 ganger den humane eksponeringen basert på AUC<sub>0-12</sub> ved den anbefalte dosen. Det ble ikke observert noen histologiske effekter i forplantningskanalene hos hann- eller hunn-cynomolgus-aper eller i forplantningskanalen til hannrotter ved doser som resulterte i eksponeringer opptil 8 ganger (hos ape) eller 13 ganger (hos rotte) human eksponering ved anbefalt dose basert på AUC<sub>0-12</sub>.

Studier av embryoføtal utvikling ble utført på kaniner og rotter. Hos drektige kaniner ble økte resorpsjoner, redusert prosentandel av levende fostre og misdannelser i skjelett, indre organer og utvendige misdannelser observert hos fostre ved  $\geq 90$  mg/kg/dag. Ved denne dosen er maternal eksponering omtrent tilsvarende som human eksponering ved den anbefalte dosen basert på AUC. Hos drektige rotter ble det observert redusert maternal kroppsvekt og kroppsvektøkning ved doser på  $\geq 90$  mg/kg/dag. Fostereffektene redusert vekt og forsinket ossifikasjon ble observert ved  $\geq 120$  mg/kg/dag; Ved denne dosen er maternal eksponering ca. 6 ganger høyere enn human eksponering ved den anbefalte dosen basert på AUC.

## **6. FARMASØYTISKE OPPLYSNINGER**

### **6.1 Hjelpesoffer**

#### Tablettkjerne

Kopovidon (E1208)  
Krysspovidon (E1202)  
Natriumklorid  
Kaliumklorid (E508)  
Natriumhydrogekarbonat (E500)  
Silika, kolloidal, vannfri (E551)  
Magnesiumstearat  
Mikrokrystalinsk cellulose

#### Filmdrasjering

Poly(vinylalkohol) (E1203)  
Titandioksid (E171)  
Makrogol 4000 (E1521)  
Talkum (E553b)  
Gult jernoksid (E172)

### **6.2 Uforlikeligheter**

Ikke relevant.

### **6.3 Holdbarhet**

3 år.

### **6.4 Oppbevaringsbetingelser**

Dette legemiddelet krever ingen spesielle oppbevaringsbetingelser

### **6.5 Emballasje (type og innhold)**

OPA/Al/PVC-blister forseglet med aluminiumsfolie.

#### TUKYSA 50 mg filmdrasjerte tabletter

Hver eske inneholder 88 filmdrasjerte tabletter (11 blisterbrett med 8 tabletter i hvert).

#### TUKYSA 150 mg filmdrasjerte tabletter

Hver eske inneholder 84 filmdrasjerte tabletter (21 blisterbrett med 4 tabletter i hvert).

Ikke alle pakningsstørrelser vil nødvendigvis bli markedsført.

### **6.6 Spesielle forholdsregler for destruksjon**

Ikke anvendt legemiddel samt avfall bør destrueres i overensstemmelse med lokale krav.

## **7. INNEHAVER AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN**

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

## **8. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)**

TUKYSA 50 mg filmdrasjerte tabletter: EU/1/20/1526/001

TUKYSA 150 mg filmdrasjerte tabletter: EU/1/20/1526/002

## **9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLATELSE / SISTE FORNYELSE**

Dato for første markedsføringstillatelse: 11. februar 2021

Dato for siste fornyelse: 17. september 2025

## **10. OPPDATERINGSDATO**

Detaljert informasjon om dette legemiddelet er tilgjengelig på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (the European Medicines Agency) <https://www.ema.europa.eu>.

## **VEDLEGG II**

- A. TILVIRKERE ANSVARLIG FOR BATCH RELEASE**
- B. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE  
LEVERANSE OG BRUK**
- C. ANDRE VILKÅR OG KRAV TIL  
MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN**
- D. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE SIKKER  
OG EFFEKTIV BRUK AV LEGEMIDDELET**

## **A. TILVIRKERE ANSVARLIG FOR BATCH RELEASE**

### Navn og adresse til tilvirkere ansvarlig for batch release

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

eller

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

I pakningsvedlegget skal det stå navn og adresse til tilvirkeren som er ansvarlig for batch release for gjeldende batch.

## **B. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE LEVERANSE OG BRUK**

Legemiddel underlagt begrenset forskrivning (se Vedlegg I, Preparatomtale, pkt. 4.2).

## **C. ANDRE VILKÅR OG KRAV TIL MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN**

### **• Periodiske sikkerhetsoppdateringsrapporter (PSUR-er)**

Kravene for innsendelse av periodiske sikkerhetsoppdateringsrapporter (PSUR-er) for dette legemiddelet er angitt i EURD-listen (European Union Reference Date list), som gjort rede for i Artikkel 107c(7) av direktiv 2001/83/EF og i enhver oppdatering av EURD-listen som publiseres på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (the European Medicines Agency).

## **D. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE SIKKER OG EFFEKTIV BRUK AV LEGEMIDDELET**

### **• Risikohåndteringsplan (RMP)**

Innehaver av markedsføringstillatelsen skal gjennomføre de nødvendige aktiviteter og intervensjoner vedrørende legemiddelovervåkning spesifisert i godkjent RMP presentert i Modul 1.8.2 i markedsføringstillatelsen samt enhver godkjent påfølgende oppdatering av RMP.

En oppdatert RMP skal sendes inn:

- på forespørsel fra Det europeiske legemiddelkontoret (the European Medicines Agency);
- når risikohåndteringssystemet er modifisert, spesielt som resultat av at det fremkommer ny informasjon som kan lede til en betydelig endring i nytte/risiko profilen eller som resultat av at en viktig milepel (legemiddelovervåkning eller risikominimering) er nådd.

**VEDLEGG III**  
**MERKING OG PAKNINGSVEDLEGG**

## **A. MERKING**

**OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ YTRE EMBALLASJE****ESKE****1. LEGEMIDLETS NAVN**

TUKYSA 50 mg filmdrasjerte tabletter  
tucatinib.

**2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFF**

Hver filmdrasjerte tablett inneholder 50 mg tucatinib.

**3. LISTE OVER HJELPESTOFFER**

Inneholder natrium og kalium. Les pakningsvedlegget før bruk.

**4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)**

Filmdrasjerte tabletter,

88 filmdrasjerte tabletter

**5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG -VEI(ER)**

Les pakningsvedlegget før bruk.  
Til oral bruk.

**6. ADVARSEL OM AT LEGEMIDDELET SKAL OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR BARN**

Oppbevares utilgjengelig for barn.

**7. EVENTUELLE ANDRE SPESIELLE ADVARSLER****8. UTLØPSDATO**

EXP

**9. OPPBEVARINGSBETINGELSER**

Dette legemiddelet krever ingen spesielle oppbevaringsbetingelser

|                                                                                                       |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>10. EVENTUELLE SPESIELLE FORHOLDSREGLER VED DESTRUKSJON AV<br/>UBRUKTE LEGEMIDLER ELLER AVFALL</b> |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------------|

|                                                                        |
|------------------------------------------------------------------------|
| <b>11. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN</b> |
|------------------------------------------------------------------------|

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

|                                                    |
|----------------------------------------------------|
| <b>12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)</b> |
|----------------------------------------------------|

EU/1/20/1526/001

|                              |
|------------------------------|
| <b>13. PRODUKSJONSNUMMER</b> |
|------------------------------|

Lot

|                                                   |
|---------------------------------------------------|
| <b>14. GENERELL KLASSEFIKASJON FOR UMLEVERING</b> |
|---------------------------------------------------|

|                           |
|---------------------------|
| <b>15. BRUKSANVISNING</b> |
|---------------------------|

|                                        |
|----------------------------------------|
| <b>16. INFORMASJON PÅ BLINDESKRIFT</b> |
|----------------------------------------|

TUKYSA 50 mg

|                                                                               |
|-------------------------------------------------------------------------------|
| <b>17. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – TODIMENSJONAL<br/>STREKKODE</b> |
|-------------------------------------------------------------------------------|

Todimensjonal strekkode, inkludert unik identitet.

|                                                                                         |
|-----------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>18. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – I ET FORMAT LESBART FOR<br/>MENNESKER</b> |
|-----------------------------------------------------------------------------------------|

PC  
SN  
NN

|                                                                                      |
|--------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>MINSTEKRAV TIL OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ BLISTER ELLER STRIP<br/>BLISTER</b> |
|--------------------------------------------------------------------------------------|

|                            |
|----------------------------|
| <b>1. LEGEMIDLETS NAVN</b> |
|----------------------------|

TUKYSA 50 mg tabletter  
tucatinib.

|                                                            |
|------------------------------------------------------------|
| <b>2. NAVN PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN</b> |
|------------------------------------------------------------|

Pfizer Europe MA EEIG (som MT-innehaver logo)

|                      |
|----------------------|
| <b>3. UTLØPSDATO</b> |
|----------------------|

EXP

|                             |
|-----------------------------|
| <b>4. PRODUKSJONSNUMMER</b> |
|-----------------------------|

Lot

|                 |
|-----------------|
| <b>5. ANNET</b> |
|-----------------|

**OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ YTRE EMBALLASJE****ESKE****1. LEGEMIDLETS NAVN**

TUKYSA 150 mg filmdrasjerte tabletter  
tucatinib.

**2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFF**

Hver filmdrasjerte tablett inneholder 150 mg tukatinib.

**3. LISTE OVER HJELPESTOFFER**

Inneholder natrium og kalium. Les pakningsvedlegget før bruk.

**4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)**

Filmdrasjerte tabletter

84 filmdrasjerte tabletter

**5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG -VEI(ER)**

Les pakningsvedlegget før bruk.  
Til oral bruk.

**6. ADVARSEL OM AT LEGEMIDDELET SKAL OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR BARN**

Oppbevares utilgjengelig for barn.

**7. EVENTUELLE ANDRE SPESIELLE ADVARSLER****8. UTLØPSDATO**

EXP

**9. OPPBEVARINGSBETINGELSER**

Dette legemiddelet krever ingen spesielle oppbevaringsbetingelser

|                                                                                                       |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>10. EVENTUELLE SPESIELLE FORHOLDSREGLER VED DESTRUKSJON AV<br/>UBRUKTE LEGEMIDLER ELLER AVFALL</b> |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------------|

|                                                                        |
|------------------------------------------------------------------------|
| <b>11. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN</b> |
|------------------------------------------------------------------------|

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

|                                                    |
|----------------------------------------------------|
| <b>12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)</b> |
|----------------------------------------------------|

EU/1/20/1526/002

|                              |
|------------------------------|
| <b>13. PRODUKSJONSNUMMER</b> |
|------------------------------|

Lot

|                                                   |
|---------------------------------------------------|
| <b>14. GENERELL KLASSEFIKASJON FOR UTLIVERING</b> |
|---------------------------------------------------|

|                           |
|---------------------------|
| <b>15. BRUKSANVISNING</b> |
|---------------------------|

|                                        |
|----------------------------------------|
| <b>16. INFORMASJON PÅ BLINDESKRIFT</b> |
|----------------------------------------|

TUKYSA 150 mg

|                                                                               |
|-------------------------------------------------------------------------------|
| <b>17. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – TODIMENSJONAL<br/>STREKKODE</b> |
|-------------------------------------------------------------------------------|

Todimensjonal strekkode, inkludert unik identitet.

|                                                                                         |
|-----------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>18. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – I ET FORMAT LESBART FOR<br/>MENNESKER</b> |
|-----------------------------------------------------------------------------------------|

PC  
SN  
NN

|                                                                                      |
|--------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>MINSTEKRAV TIL OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ BLISTER ELLER STRIP<br/>BLISTER</b> |
|--------------------------------------------------------------------------------------|

|                            |
|----------------------------|
| <b>1. LEGEMIDLETS NAVN</b> |
|----------------------------|

TUKYSA 150 mg tabletter  
tucatinib.

|                                                            |
|------------------------------------------------------------|
| <b>2. NAVN PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN</b> |
|------------------------------------------------------------|

Pfizer Europe MA EEIG (som MT-innehaver logo)

|                      |
|----------------------|
| <b>3. UTLØPSDATO</b> |
|----------------------|

EXP

|                             |
|-----------------------------|
| <b>4. PRODUKSJONSNUMMER</b> |
|-----------------------------|

Lot

|                 |
|-----------------|
| <b>5. ANNET</b> |
|-----------------|

## **B. PAKNINGSVEDLEGG**

## **Pakningsvedlegg: Informasjon til pasienten**

### **TUKYSA 50 mg filmdrasjerte tabletter TUKYSA 150 mg filmdrasjerte tabletter tucatinib (tucatinib.)**

**Les nøye gjennom dette pakningsvedlegget før du begynner å bruke dette legemiddelet. Det inneholder informasjon som er viktig for deg.**

- Ta vare på dette pakningsvedlegget. Du kan få behov for å lese det igjen.
- Spør lege eller apotek hvis du har flere spørsmål eller trenger mer informasjon.
- Dette legemiddelet er skrevet ut kun til deg. Ikke gi det videre til andre. Det kan skade dem, selv om det virker som om de har symptomer på sykdom som ligner dine.
- Kontakt lege eller apotek dersom du opplever bivirkninger, inkludert mulige bivirkninger som ikke er nevnt i dette pakningsvedlegget. Se avsnitt 4.

#### **I dette pakningsvedlegget finner du informasjon om:**

1. Hva TUKYSA er og hva det brukes mot
2. Hva du må vite før du bruker TUKYSA
3. Hvordan du bruker TUKYSA
4. Mulige bivirkninger
5. Hvordan du oppbevarer TUKYSA
6. Innholdet i pakningen og ytterligere informasjon

### **1. Hva TUKYSA er og hva det brukes mot**

#### **Hva TUKYSA er**

TUKYSA er et legemiddel for brystkreft. Det inneholder virkestoffet tucatinib, og det tilhører en gruppe legemidler som kalles proteinkinasehemmere, som forhindrer veksten av enkelte typer kreftceller i kroppen.

#### **Hva TUKYSA brukes mot**

TUKYSA brukes hos voksne som har brystkreft som:

- har en reseptor (mål) på kreftcellene som kalles human epidermal vekstfaktorreseptor 2 (HER2-positiv brystkreft)
- har spredt seg utover den opprinnelige svulsten eller til andre organer, for eksempel hjernen, eller ikke kan opereres vekk
- tidligere har blitt behandlet med visse andre brystkreftbehandlinger

TUKYSA tas sammen med to andre legemidlene mot kreft, **trastuzumab** og **capecitabin**. Det finnes egen pasientinformasjon for disse legemidlene. **Be legen din** om å fortelle deg om dem.

#### **Hvordan TUKYSA virker**

TUKYSA virker ved å blokkere HER2-reseptorene på kreftceller. HER2 produserer signaler som kan hjelpe kreften til å vokse, og blokkering av det kan bremse eller stoppe kreftceller fra å vokse eller det kan drepe dem.

### **2. Hva du må vite før du bruker TUKYSA**

#### **Bruk ikke TUKYSA**

- dersom du er allergisk overfor tucatinib eller noen av de andre innholdsstoffene i dette legemiddelet (listet opp i avsnitt 6)

## Advarsler og forsiktighetsregler

- Snakk med lege før du bruker TUKYSA dersom du har leverproblemer. Under behandlingen kommer legen til å ta prøver for å kontrollere at leveren din virker som den skal.
- TUKYSA kan forårsake kraftig diaré. Snakk med legen din umiddelbart ved første tegn på diaré (løs avføring) og dersom diaré vedvarer samtidig med kvalme og/eller oppkast.
- TUKYSA kan kanskje skade et ufødt barn når det tas av en gravid kvinne. Snakk med legen før du tar TUKYSA dersom du tror at du kan være gravid eller planlegger å bli gravid. Se avsnittet «Graviditet og amming» nedenfor.

## Barn og ungdom

TUKYSA skal ikke brukes hos barn under 18 år. Sikkerhet av TUKYSA og hvor effektiv den er, har ikke blitt studert i denne aldersgruppen.

## Andre legemidler og TUKYSA

**Snakk med lege eller apotek dersom du bruker, nylig har brukt eller planlegger å bruke andre legemidler.**

Enkelte legemidler kan påvirke måten TUKYSA virker på. TUKYSA kan påvirke måten de virker på. Disse legemidlene inkluderer noen legemidler i de følgende gruppene:

- Johannesurt – et urteprodukt som brukes til å behandle depresjon
- intrakonazol, ketokonazol, vorikonazol, posakonazol – brukes til å behandle soppinfeksjoner
- rifampicin – brukes til å behandle bakterieinfeksjoner
- darunavir, sakinavir, tipranavir – brukes til å behandle HIV
- fenytoin, karbamazepin – brukes til å behandle epilepsi eller en smertefull tilstand som heter trigeminusnevralgi, eller til å kontrollere alvorlige humørlidelser når andre legemidler ikke virker
- buspiron – brukes til å behandle enkelte mentale helseproblemer
- sirolimus, takrolimus – brukes til å kontrollere kroppens immunforsvar etter en transplantasjon
- digoksin – brukes til å behandle hjerteproblemer
- lomitapid, lovastatin – brukes til å behandle unormale nivåer av kolesterol
- alfentanil – brukes til smertelindring
- avanafil, vardenafil – brukes til å behandle erektil dysfunksjon
- darifenacin – brukes til å behandle urininkontinens
- midazolam, triazolam – brukes til å behandle anfall, angstlidelser, panikk, agitasjon og insomni
- repaglinid – brukes til å behandle diabetes type 2
- ebastin – et antihistamin som brukes til å behandle sesongbasert og varig forkjølelse og rhinokonjunktivitt
- everolimus, ibrutinib – brukes til å behandle enkelte krefttyper
- naloksegol – brukes til å behandle forstoppelse

## Graviditet og amming

TUKYSA kan skade et ufødt barn når det tas av en gravid kvinne. Legen din kommer til å gi deg en graviditetstest før du begynner å ta TUKYSA.

- **Snakk med lege** før du tar dette legemiddelet dersom du er **gravid**, tror at du **kan være gravid** eller **planlegger å bli gravid**. Legen kommer til å veie den potensielle fordelen for deg mot risikoen for det ufødte barnet.
- **Bruk en sikker prevensjonsmetode** for å unngå å bli gravid mens du tar TUKYSA og i minst 1 uke etter den siste dosen.
- **Hvis du er en mann og har en kvinnelig sexpartner som kan bli gravid, må du bruke en sikker prevensjonsmetode** for å unngå graviditet mens du tar TUKYSA og i minst 1 uke etter den siste dosen.
- Hvis du **blir gravid** mens du blir behandlet med TUKYSA, **må du si fra til legen din**. Legen kommer til å vurdere den potensielle fordelen ved at du fortsetter på dette legemiddelet, mot

risikoen for det ufødte barnet.

Det er ikke kjent om TUKYSA skilles ut i morsmelk hos mennesker.

- Hvis du **ammer** eller **planlegger å amme**, **må du rådføre deg med legen din** før du tar dette legemiddelet. Du bør ikke amme mens du blir behandlet med TUKYSA og i minst 1 uke etter den siste dosen. Snakk med legen om den beste måten å gi barnet ditt mat på, under behandlingen.

**Snakk med lege eller apoteket** før du tar TUKYSA dersom du har noen spørsmål.

### **Kjøring og bruk av maskiner**

TUKYSA er ikke forventet å påvirke evnen til å kjøre bil eller bruke maskiner. Du er imidlertid ansvarlig for å avgjøre om du er i stand til å kjøre et motorkjøretøy eller utføre andre oppgaver som krever økt konsentrasjon.

### **TUKYSA inneholder natrium og kalium**

Dette legemiddelet inneholder 55,3 mg natrium (finnes i bordsalt) i hver 300 mg dose. Dette tilsvarer 2,75 % av den anbefalte maksimale daglige dosen av natrium gjennom dietten for en voksen person

Dette legemiddelet inneholder 60,6 mg kalium i hver 300 mg dose. Dette må tas med i betraktning for pasienter med nedsatt nyrefunksjon eller pasienter som går på en kontrollert kaliumdiett.

## **3. Hvordan du bruker TUKYSA**

Bruk alltid dette legemiddelet nøyaktig slik legen eller apoteket har fortalt deg. Kontakt lege eller apotek hvis du er usikker.

### **Dose**

Den anbefalte dosen er 300 mg (to 150 mg tabletter) via munnen to ganger om dagen.

Det kan hende legen din endrer dosen med TUKYSA hvis du opplever enkelte bivirkninger. For å kunne gi deg en lavere dose kan det hende legen forskriver 50 mg tabletter.

### **Administrasjonsmetode**

TUKYSA kan tas med mat eller mellom måltider.

- Svelg tablettene hele, én av gangen. Tablettene skal ikke tygges eller knuses. Dette er for å sikre at det aktive stoffet frigjøres som tiltenkt.
- Ta hver dose med ca. 12 timers mellomrom til samme tidspunkt hver dag.
- Ikke ta en ny dose hvis du kaster opp etter å ha tatt TUKYSA, men fortsett med neste planlagte dose.

### **Mens du tar TUKYSA**

- Avhengig av bivirkningene du får, kan det hende at legen anbefaler å redusere dosen eller å stoppe behandlingen midlertidig.
- Legen din kommer også til å kontrollere leverfunksjonen din under behandling med TUKYSA.

### **Dersom du tar for mye av TUKYSA**

Snakk med lege eller apotek umiddelbart. Vis dem pakningen om mulig.

### **Dersom du har glemt å ta TUKYSA**

**Du skal ikke ta dobbel dose** som erstatning for en glemt dose. Bare ta den neste dosen på planlagt tidspunkt.

### **Dersom du avbryter behandling med TUKYSA**

TUKYSA er til langvarig behandling og skal tas kontinuerlig. Ikke slutt å ta TUKYSA uten å ha

snakket med legen din.

#### 4. Mulige bivirkninger

Som alle legemidler kan dette legemiddelet forårsake bivirkninger, men ikke alle får det. De følgende bivirkningene kan forekomme i forbindelse med dette legemiddelet.

**Svært vanlige** (kan berøre flere enn 1 av 10 personer):

- diaré
- kvalme
- oppkast
- forkjølelsessår, betennelse i munnen, munnsår
- leverproblemer, som kan forårsake kløe, forgulning av øyne og hud, mørk urin og smerter eller ubehag i den øvre delen av magen på høyre side
- utslett
- leddsmerter
- vekttap
- neseblødning.

**Kontakt lege eller apotek** dersom du får noen bivirkninger.

#### Melding av bivirkninger

Kontakt lege eller apotek dersom du opplever bivirkninger. Dette gjelder også bivirkninger som ikke er nevnt i pakningsvedlegget. Du kan også melde fra om bivirkninger direkte via [det nasjonale meldesystemet som beskrevet i Appendix V](#). Ved å melde fra om bivirkninger bidrar du med informasjon om sikkerheten ved bruk av dette legemiddelet.

#### 5. Hvordan du oppbevarer TUKYSA

Oppbevares utilgjengelig for barn.

Bruk ikke dette legemiddelet etter utløpsdatoen som er angitt på blisterbrettet eller esken. Utløpsdatoen er den siste dagen i den angitte måneden.

Dette legemiddelet krever ingen spesielle oppbevaringsbetingelser

Legemidler skal ikke kastes i avløpsvann eller sammen med husholdningsavfall. Spør på apoteket hvordan du skal kaste legemidler som du ikke lenger bruker. Disse tiltakene bidrar til å beskytte miljøet.

#### 6. Innholdet i pakningen og ytterligere informasjon

##### Sammensetning av TUKYSA

**Virkestoffet** er tukatinib. Hver filmdrasjerte tablett inneholder enten 50 mg eller 150 mg tukatinib.

Andre innholdsstoffer er:

- Tablettkjerne: kopovidon, krysspovidon, natriumklorid, kaliumklorid, natriumhydrogenkarbonat, silika, kolloidal vannfri, magnesiumstearat, mikrokrySTALLinsk cellulose (se avsnitt 2 «TUKYSA inneholder natrium og kalium»).
- Filmdrasjering: poly(vinylalkohol), titandioksid, makrogol, talkum, gult jernoksid.

**Hvordan TUKYSA ser ut og innholdet i pakningen**

TUKYSA 50 mg filmdrasjerte tabletter er runde, gule og merket med «TUC» på den ene siden og «50» på motsatt side.

TUKYSA 150 mg filmdrasjerte tabletter (tabletter) er ovale, gule og merket med «TUC» på den ene siden og «150» på motsatt side.

TUKYSA leveres i blisterpakninger av aluminiumsfolie. Hver pakning inneholder:

TUKYSA 50 mg filmdrasjerte tabletter

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

TUKYSA 150 mg filmdrasjerte tabletter

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

Ikke alle pakningsstørrelser vil nødvendigvis bli markedsført.

**Innehaver av markedsføringstillatelsen**

Pfizer Europe MA EEIG

Boulevard de la Plaine 17

1050 Bruxelles

Belgia

**Tilvirker**

Seagen B.V.

Evert van de Beekstraat 1-104

1118CL Schiphol

Nederland

eller

Corden Pharma GmbH

Otto-Hahn-Strasse 1

Plankstadt

Baden-Wuerttemberg

68723

Tyskland

Ta kontakt med den lokale representanten for innehaveren av markedsføringstillatelsen for ytterligere informasjon om dette legemidlet:

**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 САПЛ, Клон България

Тел.: +359 2 970 4333

**Lietuva**

Pfizer Luxembourg SARL filialas Lietuvoje

Tel: +370 5 251 4000

**Česká republika**

Pfizer, spol. s r.o.

Tel: +420 283 004 111

**Magyarország**

Pfizer Kft.

Tel.: +36 1 488 37 00

**Danmark**

Pfizer ApS

Tlf: +45 44 20 11 00

**Malta**

Genesis Pharma (Cyprus) Ltd (Ċipru/Cyprus)

Tel: +357 22 765715

**Deutschland**

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

**Eesti**

Pfizer Luxembourg SARL Eesti filiaal  
Tel: +372 666 7500

**Ελλάδα**

Pfizer Ελλάς A.E.  
Τηλ: +30 210 6785800

ΓΕΝΕΣΙΣ ΦΑΡΜΑ Α.Ε.

Τηλ: +30 210 87 71 500

**España**

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

**France**

Pfizer  
Tél: +33 (0)1 58 07 34 40

**Hrvatska**

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

**Ireland**

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

**Ísland**

Icepharma hf.  
Sími: +354 540 8000

**Italia**

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

**Κύπρος**

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

**Nederland**

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

**Norge**

Pfizer AS  
Tlf: +47 67 52 61 00

**Österreich**

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

**Polska**

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

**Portugal**

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

**România**

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

**Slovenija**

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

**Slovenská republika**

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

**Suomi/Finland**

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

**Sverige**

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

**Dette pakningsvedlegget ble sist oppdatert**

Detaljert informasjon om dette legemiddelet er tilgjengelig på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (the European Medicines Agency): <https://www.ema.europa.eu>.