

**ANEXO I**

**RESUMO DAS CARACTERÍSTICAS DO MEDICAMENTO**

▼ Este medicamento está sujeito a monitorização adicional. Isto irá permitir a rápida identificação de nova informação de segurança. Pede-se aos profissionais de saúde que notifiquem quaisquer suspeitas de reações adversas. Para saber como notificar reações adversas, ver secção 4.8.

## 1. NOME DO MEDICAMENTO

TUKYSA 50 mg comprimidos revestidos por película  
TUKYSA 150 mg comprimidos revestidos por película

## 2. COMPOSIÇÃO QUALITATIVA E QUANTITATIVA

### TUKYSA 50 mg comprimidos revestidos por película

Cada comprimido revestido por película contém 50 mg de tucatinib.

### TUKYSA 150 mg comprimidos revestidos por película

Cada comprimido revestido por película contém 150 mg de tucatinib.

### Excipientes com efeito conhecido

Cada comprimido revestido por película de 150 mg contém 27,64 mg de sódio e 30,29 mg de potássio. Uma dose de 300 mg de TUKYSA contém 55,3 mg de sódio e 60,6 mg de potássio.

Lista completa de excipientes, ver secção 6.1.

## 3. FORMA FARMACÊUTICA

Comprimido revestido por película (comprimido).

### TUKYSA 50 mg comprimidos revestidos por película

Comprimido revestido por película redondo, amarelo, com “TUC” gravado numa face e “50” na outra face. O comprimido de 50 mg tem um diâmetro de aproximadamente 8 mm.

### TUKYSA 150 mg comprimidos revestidos por película

Comprimido revestido por película de forma oval, amarelo, com “TUC” gravado numa face e “150” na outra face. O comprimido de 150 mg tem aproximadamente 17 mm de comprimento e 7 mm de largura.

## 4. INFORMAÇÕES CLÍNICAS

### 4.1 Indicações terapêuticas

TUKYSA é indicado, em associação com o trastuzumab e a capecitabina, para o tratamento de doentes adultos com carcinoma da mama HER2-positivo localmente avançado ou metastático, que receberam, pelo menos, 2 regimes anteriores de tratamento anti-HER2.

### 4.2 Posologia e modo de administração

O tratamento com TUKYSA deve ser iniciado e supervisionado por um médico com experiência na administração de medicamentos antineoplásicos.

## Posologia

A dose recomendada é de 300 mg de tucatinib (dois comprimidos de 150 mg) tomada duas vezes por dia continuamente, em associação com o trastuzumab e a capecitabina com as doses descritas na Tabela 1. Consulte o resumo das características do medicamento (RCM) do trastuzumab e da capecitabina coadministrados para obter informação adicional. Os componentes do tratamento podem ser administrados segundo qualquer ordem.

**Tabela 1: Posologia recomendada**

<b>Tratamento</b>	<b>Dose</b>	<b>Dias de tratamento</b>	<b>Cronologia relativa à ingestão de alimentos</b>
Tucatinib	300 mg por via oral duas vezes por dia	Continuamente	Com ou sem uma refeição
Capecitabina	1.000 mg/m <sup>2</sup> por via oral duas vezes por dia	Dias 1 a 14, a cada 21 dias	Nos 30 minutos a seguir a uma refeição
Trastuzumab Dose intravenosa Dose inicial Doses subsequentes OU Dose subcutânea	8 mg/kg por via intravenosa 6 mg/kg por via intravenosa 600 mg por via subcutânea	Dia 1 A cada 21 dias A cada 21 dias	Não aplicável

O tratamento com TUKYSA deve ser prosseguido até progressão da doença ou toxicidade inaceitável.

### Dose esquecida

No caso de uma dose esquecida, o doente deve tomar a dose seguinte à hora programada habitual.

### Modificação da dose

As modificações recomendadas da dose de tucatinib para doentes com reações adversas (ver secção 4.8) são apresentadas nas Tabelas 2 e 3. Consulte os RCM do trastuzumab e da capecitabina coadministrados para modificações de dose para toxicidades que se suspeite serem causadas por estas terapêuticas.

**Tabela 2: Reduções recomendadas da dose de tucatinib para reações adversas**

<b>Nível de dose</b>	<b>Dose de tucatinib</b>
Dose inicial recomendada	300 mg duas vezes por dia
Primeira redução da dose	250 mg duas vezes por dia
Segunda redução da dose	200 mg duas vezes por dia
Terceira redução da dose	150 mg duas vezes por dia <sup>1</sup>

1. TUKYSA deve ser descontinuado permanentemente em doentes que não consigam tolerar 150 mg duas vezes por dia por via oral.

**Tabela 3: Reduções recomendadas da dose de tucatinib para reações adversas**

<b>Reação adversa</b>	<b>Intensidade<sup>1</sup></b>	<b>Modificação da dose de tucatinib</b>
Diarreia	Grau 1 e 2	Não é necessária modificação da dose.
	Grau 3 sem tratamento antidiarreico	Iniciar ou intensificar terapêutica médica apropriada. Interromper o tucatinib até recuperação para $\leq$ Grau 1 e, em seguida, retomar o tucatinib com o mesmo nível de dose.
	Grau 3 com tratamento antidiarreico	Iniciar ou intensificar terapêutica médica apropriada. Interromper o tucatinib até recuperação para $\leq$ Grau 1 e, em seguida, retomar o tucatinib com o nível de dose inferior seguinte.
	Grau 4	Descontinuar o tucatinib permanentemente.
Aumento da ALT, AST ou bilirrubina total <sup>2</sup>	Bilirrubina de Grau 1 ( $>$ LSN a $1,5 \times$ LSN)	Não é necessária modificação da dose.
	Bilirrubina de Grau 2 ( $>$ $1,5$ a $3 \times$ LSN)	Interromper o tucatinib até recuperação para $\leq$ Grau 1 e, em seguida, retomar o tucatinib com o mesmo nível de dose.
	ALT ou AST de Grau 3 ( $>$ $5$ a $20 \times$ LSN) OU Bilirrubina de Grau 3 ( $>$ $3$ a $10 \times$ LSN)	Interromper o tucatinib até recuperação para $\leq$ Grau 1 e, em seguida, retomar o tucatinib com o nível de dose inferior seguinte.
	ALT ou AST de Grau 4 ( $>$ $20 \times$ LSN) OU Bilirrubina de Grau 4 ( $>$ $10 \times$ LSN)	Descontinuar o tucatinib permanentemente.
	ALT ou AST $>$ $3 \times$ LSN E Bilirrubina $>$ $2 \times$ LSN	Descontinuar o tucatinib permanentemente.
Outras reações adversas	Grau 1 e 2	Não é necessária modificação da dose.
	Grau 3	Interromper o tucatinib até recuperação para $\leq$ Grau 1 e, em seguida, retomar o tucatinib com o nível de dose inferior seguinte.
	Grau 4	Descontinuar o tucatinib permanentemente.

1. Graus baseados nos Critérios de Terminologia Comum para Acontecimentos Adversos do National Cancer Institute, Versão 4.03

2. Abreviaturas: LSN = limite superior do normal; ALT = alanina aminotransferase; AST = aspartato aminotransferase

### Coadministração com inibidores da CYP2C8

A utilização concomitante com inibidores potentes da CYP2C8 deve ser evitada. Se a coadministração com um inibidor potente da CYP2C8 não puder ser evitada, a dose inicial de tucatinib deve ser reduzida para 100 mg duas vezes por dia por via oral. Após a descontinuação do inibidor potente da CYP2C8 durante 3 semividas de eliminação, a dose de tucatinib que estava a ser tomada antes de iniciar o inibidor deve ser retomada (ver secção 4.4 e secção 4.5). A monitorização relativamente à toxicidade de TUKYSA deve ser aumentada quando este é coadministrado com inibidores moderados da CYP2C8.

### Populações especiais

#### *Idosos*

Não é necessário ajuste posológico em doentes com idade  $\geq 65$  anos (ver secção 5.2). O tucatinib não foi investigado em doentes com mais de 80 anos de idade.

#### *Compromisso renal*

Não é necessário ajuste posológico em doentes com compromisso renal ligeiro, moderado ou grave (ver secção 5.2).

#### *Compromisso hepático*

Não é necessário ajuste posológico em doentes com compromisso hepático ligeiro ou moderado (ver secção 5.2). Para doentes com compromisso hepático grave (Child-Pugh C), recomenda-se uma dose inicial reduzida de 200 mg duas vezes por dia por via oral.

#### *População pediátrica*

A segurança e eficácia de TUKYSA em doentes pediátricos não foram estabelecidas. Não existem dados disponíveis.

### Modo de administração

TUKYSA destina-se a utilização por via oral. Os comprimidos devem ser engolidos inteiros e não devem ser mastigados, esmagados ou divididos antes de engolir (ver secção 5.2).

TUKYSA deve ser tomado com aproximadamente 12 horas de intervalo, às mesmas horas todos os dias, com ou sem alimentos. TUKYSA pode ser tomado em simultâneo com a capecitabina.

## **4.3 Contraindicações**

Hipersensibilidade à substância ativa ou a qualquer um dos excipientes mencionados na secção 6.1.

## **4.4 Advertências e precauções especiais de utilização**

### Análises laboratoriais

#### *Aumento da ALT, AST e bilirrubina*

Foram comunicados aumentos da ALT, AST e da bilirrubina durante o tratamento com tucatinib (ver secção 4.8). A ALT, a AST e a bilirrubina total devem ser monitorizadas a cada três semanas ou conforme clinicamente indicado. Com base na intensidade da reação adversa, o tratamento com tucatinib deve ser interrompido e, em seguida, a dose deve ser reduzida ou descontinuada permanentemente (ver secção 4.2).

#### *Aumento da creatinina sem compromisso da função renal*

Foi observado um aumento da creatinina sérica (aumento médio de 30%) devido à inibição do transporte tubular renal da creatinina sem afetar a função glomerular (ver secção 4.8). Poderão ser considerados marcadores alternativos, tais como o azoto ureico sérico (AUS/BUN), a cistatina C ou a

TFG estimada, que não são baseados na creatinina, para se determinar se a função renal está comprometida.

### Diarreia

Foi comunicada diarreia, incluindo acontecimentos graves, tais como desidratação, hipotensão, lesão renal aguda e morte, durante o tratamento com tucatinib (ver secção 4.8). Se ocorrer diarreia, devem ser administrados antidiarreicos conforme clinicamente indicado. Para diarreia de Grau  $\geq 3$ , o tratamento com tucatinib deve ser interrompido e, em seguida, a dose deve ser reduzida ou descontinuada permanentemente (ver secção 4.2). Também deve ser instituído tratamento médico imediato no caso de persistência de diarreia de Grau 2 concomitante com náuseas e/ou vômitos de Grau  $\geq 2$ . Devem ser efetuados testes de diagnóstico, conforme clinicamente indicado, para excluir causas infecciosas da diarreia de Grau 3 ou 4 ou da diarreia de qualquer grau com características agravantes (desidratação, febre, neutropenia).

### Toxicidade embrionária

Com base em achados de estudos em animais e no seu mecanismo de ação, o tucatinib poderá causar efeitos nefastos no feto quando administrado a uma mulher grávida. Em estudos de reprodução em animais, a administração de tucatinib a coelhas prenhas durante a organogénese causou anomalias fetais nos coelhos com exposições maternas semelhantes às exposições clínicas à dose recomendada. As mulheres grávidas devem ser alertadas quanto ao potencial risco para os fetos. As mulheres com potencial para engravidar devem ser aconselhadas a utilizarem contraceção eficaz durante o tratamento e, pelo menos, até 1 semana após a última dose do tratamento (ver secção 4.6). Os doentes do sexo masculino com parceiras com potencial para engravidar devem igualmente ser aconselhados a utilizar um método de contraceção eficaz durante o tratamento e, pelo menos, até 1 semana após a última dose do tratamento.

### Substratos sensíveis da CYP3A

O tucatinib é um inibidor potente da CYP3A. Assim sendo, o tucatinib tem o potencial para interagir com fármacos que são metabolizados pela CYP3A, o que poderá resultar num aumento das concentrações plasmáticas do outro fármaco (ver secção 4.5). Quando o tucatinib é coadministrado com outros medicamentos, o RCM do outro medicamento deve ser consultado para obtenção das recomendações relativas à coadministração com inibidores da CYP3A. O tratamento concomitante com tucatinib e substratos da CYP3A, quando alterações mínimas da concentração podem levar a reações adversas graves ou potencialmente fatais, deve ser evitado. Se a utilização concomitante for inevitável, a dosagem do substrato da CYP3A deve ser reduzida, de acordo com o RCM do medicamento concomitante.

### Substratos da gp-P

A utilização concomitante de tucatinib com um substrato da gp-P aumentou as concentrações plasmáticas do substrato da gp-P, o que poderá aumentar a toxicidade associada a um substrato da gp-P. Deve ser ponderada a redução da dose dos substratos da gp-P (incluindo substratos intestinais sensíveis, tais como o dabigatran) de acordo com o RCM do medicamento concomitante e os substratos da gp-P devem ser administrados com cautela quando alterações mínimas da concentração podem levar a toxicidades graves ou potencialmente fatais.

### Indutores potentes da CYP3A/moderados da CYP2C8

A utilização concomitante de tucatinib com um indutor potente da CYP3A ou moderado da CYP2C8 diminuiu as concentrações de tucatinib, o que poderá reduzir a atividade do tucatinib. A utilização concomitante de tucatinib com um indutor potente da CYP3A ou moderado da CYP2C8 deve ser evitada.

## Inibidores potentes/moderados da CYP2C8

A utilização concomitante de tucatinib com um inibidor potente da CYP2C8 diminuiu as concentrações de tucatinib, o que poderá aumentar o risco de toxicidade do tucatinib. A utilização concomitante com inibidores potentes da CYP2C8 deve ser evitada (ver secção 4.2).

Não existem dados clínicos sobre o impacto da utilização concomitante de inibidores moderados da CYP2C8 nas concentrações de tucatinib. A monitorização relativamente à toxicidade do tucatinib com inibidores moderados da CYP2C8 deve ser aumentada.

## Informação sobre os excipientes

Este medicamento contém 55,3 mg de sódio por dose de 300 mg. Isto é equivalente a 2,75% da ingestão diária máxima de sódio recomendada na dieta para um adulto.

Este medicamento contém 60,6 mg de potássio por dose de 300 mg. Esta informação deve ser tida em consideração em doentes com função renal diminuída ou em doentes com ingestão controlada de potássio (dieta com baixo teor de potássio).

## **4.5 Interações medicamentosas e outras formas de interação**

O tucatinib é metabolizado principalmente pela CYP2C8. O tucatinib é um inativador baseado no metabolismo da CYP3A e inibe os transportadores renais da metformina e da creatinina. O tucatinib é um substrato da gp-P.

### Efeitos de outros medicamentos no tucatinib

#### *Indutores da CYP3A/CYP2C8*

Um estudo clínico de interação medicamentosa constatou que a coadministração de uma dose única de 300 mg de tucatinib com rifampicina (um indutor potente da CYP3A e moderado da CYP2C8) resultou numa redução das concentrações do tucatinib (0,6 vezes para a  $C_{max}$  [IC 90%: 0,5; 0,8] e de 0,5 vezes para a AUC [IC 90%: 0,4; 0,6]). A coadministração de tucatinib com indutores potentes da CYP3A ou moderados da CYP2C8, tais como a rifampicina, fenitoína, hipericão ou carbamazepina deve ser evitada, uma vez que poderá resultar num decréscimo da atividade do tucatinib (ver secção 4.4).

#### *Inibidores da CYP2C8*

Um estudo clínico de interação medicamentosa constatou que a coadministração de uma dose única de 300 mg de tucatinib com gemfibrozil (um inibidor potente da CYP2C8) resultou num aumento das concentrações do tucatinib (1,6 vezes para a  $C_{max}$  [IC 90%: 1,5; 1,8] e de 3,0 vezes para a AUC [IC 90%: 2,7; 3,5]). A coadministração de tucatinib com inibidores potentes da CYP2C8, tais como o gemfibrozil deve ser evitada, uma vez que poderá resultar num risco aumentado de toxicidade do tucatinib (ver secção 4.4).

#### *Inibidores da CYP3A*

Um estudo clínico de interação medicamentosa constatou que a coadministração de uma dose única de 300 mg de tucatinib com itraconazol (um inibidor potente da CYP3A) resultou num aumento das concentrações do tucatinib (1,3 vezes para a  $C_{max}$  [IC 90%: 1,2; 1,4] e de 1,3 vezes para a AUC [IC 90%: 1,3; 1,4]). Não é necessário qualquer ajuste posológico.

#### *Inibidores da bomba de protões*

Com base em estudos clínicos de interação medicamentosa realizados com tucatinib, não foram observadas interações medicamentosas quando o tucatinib foi associado ao omeprazol (um inibidor da bomba de protões). Não é necessário qualquer ajuste posológico.

## Efeitos do tucatinib noutros medicamentos

### *Substratos da CYP3A*

O tucatinib é um inibidor potente da CYP3A. Um estudo clínico de interação medicamentosa constatou que a coadministração de tucatinib com midazolam (um substrato sensível da CYP3A) resultou num aumento das concentrações do midazolam (3,0 vezes para a  $C_{max}$  [IC 90%: 2,6; 3,4] e de 5,7 vezes para a AUC [IC 90%: 5,0; 6,5]). A coadministração de tucatinib com substratos sensíveis da CYP3A, tais como alfentanilo, avanafil, buspirona, darifenacina, darunavir, ebastina, everolimus, ibrutinib, lomitapida, lovastatina, midazolam, naloxegol, saquinavir, simvastatina, sirolimus, tacrolimus, tipranavir, triazolam e vardenafil pode aumentar as suas exposições sistémicas, o que poderá aumentar a toxicidade associada ao substrato da CYP3A. A utilização concomitante de tucatinib com substratos da CYP3A, quando mínimas da concentração podem levar a toxicidades graves ou potencialmente fatais, deve ser evitada. Se a utilização concomitante for inevitável, a dosagem do substrato da CYP3A deve ser reduzida, de acordo com o RCM do medicamento concomitante.

### *Substratos da gp-P*

Um estudo clínico de interação medicamentosa constatou que a coadministração de tucatinib com digoxina (um substrato sensível da gp-P) resultou num aumento das concentrações da digoxina (2,4 vezes para a  $C_{max}$  [IC 90%: 1,9; 2,9] e de 1,5 vezes para a AUC [IC 90%: 1,3; 1,7]). A utilização concomitante de tucatinib com um substrato da gp-P poderá aumentar as concentrações plasmáticas do substrato da gp-P, o que poderá aumentar a toxicidade associada ao substrato da gp-P. Deve ser ponderada a redução da dose dos substratos da gp-P (incluindo substratos intestinais sensíveis, tais como o dabigatran) de acordo com o RCM do medicamento concomitante e os substratos da gp-P devem ser administrados com cautela quando alterações mínimas da concentração podem levar a toxicidades graves ou potencialmente fatais (ver secção 4.4).

### *Substratos da CYP2C8*

Um estudo clínico de interação medicamentosa constatou que a coadministração de tucatinib com repaglinida (um substrato da CYP2C8) resultou num aumento das concentrações da repaglinida (1,7 vezes para a  $C_{max}$  [IC 90%: 1,4; 2,1] e de 1,7 vezes para a AUC [IC 90%: 1,5; 1,9]). Não é necessário qualquer ajuste posológico.

### *Substratos da MATE1/2K*

Um estudo clínico de interação medicamentosa constatou que a coadministração de tucatinib com metformina (um substrato da MATE1/2-K) resultou num aumento das concentrações da metformina (1,1 vezes para a  $C_{max}$  [IC 90%: 1,0; 1,2] e de 1,4 para a AUC [IC 90%: 1,2; 1,5]). O tucatinib reduziu a depuração renal da metformina sem qualquer efeito na taxa de filtração glomerular (TFG), tal como quantificado pela depuração do iohexol e da cistatina C sérica. Não é necessário qualquer ajuste posológico.

### *Substratos da CYP2C9*

Com base em estudos clínicos de interação medicamentosa realizados com tucatinib, não foram observadas interações medicamentosas quando o tucatinib foi associado à tolbutamida (um substrato sensível da CYP2C9). Não é necessário qualquer ajuste posológico.

## **4.6 Fertilidade, gravidez e aleitamento**

### Mulheres com potencial para engravidar/Contraceção masculina e feminina

Com base em achados em animais, o tucatinib poderá causar efeitos farmacológicos nefastos quando administrado a mulheres durante a gravidez e/ou aos fetos/recém-nascidos. As mulheres com potencial para engravidar devem ser aconselhadas a evitar engravidar e utilizar contraceção eficaz durante o tratamento e, pelo menos, até 1 semana após o tratamento. Os doentes do sexo masculino com parceiras com potencial para engravidar devem igualmente ser aconselhados a utilizar um método de



contraceção eficaz durante o tratamento e, pelo menos, até 1 semana após o tratamento (ver secção 4.4).

Queira também consultar a secção 4.6 da informação de prescrição do trastuzumab e da capecitabina.

### Gravidez

Não existem dados sobre a utilização de tucatinib em mulheres grávidas. Os estudos em animais revelaram toxicidade reprodutiva (ver secção 5.3). TUKYSA não deve ser utilizado durante a gravidez a menos que o estado clínico da mulher exija tratamento com tucatinib. Deve ser confirmada ou descartada a possibilidade de gravidez em mulheres com potencial para engravidar antes de se iniciar o tratamento com tucatinib. Se a doente engravidar durante o tratamento, o potencial risco para o feto/recém-nascido tem de ser explicado à doente.

### Amamentação

Desconhece-se se o tucatinib/metabolitos são excretados no leite humano. Não pode ser excluído qualquer risco para os recém-nascidos/lactentes. A amamentação deve ser descontinuada durante o tratamento com TUKYSA. A amamentação poderá ser retomada 1 semana após o tratamento.

### Fertilidade

Não foram realizados estudos de fertilidade em homens ou mulheres. Com base em achados em estudos em animais, o tucatinib poderá comprometer a fertilidade em mulheres com potencial reprodutivo (ver secção 5.3).

## **4.7 Efeitos sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas**

Os efeitos de TUKYSA sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas são nulos ou desprezáveis. O estado clínico do doente deve ser levado em consideração quando se avalia a sua capacidade de tarefas que requerem competências motoras, cognitivas e discernimento.

## **4.8 Efeitos indesejáveis**

### Resumo do perfil de segurança

As reações adversas de Grau 3 e 4 comunicadas com mais frequência ( $\geq 5\%$ ) durante o tratamento são diarreia (13%), aumento da ALT (6%) e aumento da AST (5%).

Ocorreram reações adversas graves em 29% dos doentes tratados com tucatinib, e incluíram diarreia (4%), vômitos (3%) e náuseas (2%).

Ocorreram reações adversas que levaram à descontinuação de TUKYSA em 6% dos doentes; as reações adversas mais frequentes que levaram à descontinuação foram diarreia (1%) e aumento da ALT (1%). Ocorreram reações adversas que levaram à redução da dose de TUKYSA em 23% dos doentes; as reações adversas mais frequentes que levaram à redução da dose foram diarreia (6%), aumento da ALT (5%) e aumento da AST (4%).

### Lista tabelada de reações adversas

Os dados resumidos nesta secção refletem a exposição a TUKYSA em 431 doentes com carcinoma da mama HER2-positivo localmente avançado irrissecável ou metastático, que receberam TUKYSA em associação com trastuzumab e capecitabina em dois estudos, HER2CLIMB e ONT-380-005 (ver secção 5.1). A mediana da duração da exposição a TUKYSA nestes estudos foi de 7,4 meses (intervalo,  $< 0,1; 43,6$ ).

As reações adversas observadas durante o tratamento são listadas nesta secção por categoria de frequência. As categorias de frequência são definidas da seguinte forma: muito frequentes ( $\geq 1/10$ );

frequentes ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ); pouco frequentes ( $\geq 1/1.000$ ,  $< 1/100$ ); raras ( $\geq 1/10.000$ ,  $< 1/1.000$ ); muito raras ( $< 1/10.000$ ); desconhecido (não pode ser calculado a partir dos dados disponíveis).

**Tabela 4. Reações adversas**

<b>Classes de sistemas de órgãos</b>	<b>Frequência</b>	<b>Reação adversa</b>
<b>Doenças respiratórias, torácicas e do mediastino</b>	Muito frequentes	Epistaxe
<b>Doenças gastrointestinais</b>	Muito frequentes	Diarreia, náuseas, vômitos, estomatite <sup>1</sup>
<b>Afeções dos tecidos cutâneos e subcutâneos</b>	Muito frequentes	Erupção cutânea <sup>2</sup>
<b>Afeções musculoesqueléticas e dos tecidos conjuntivos</b>	Muito frequentes	Artralgia
<b>Exames complementares de diagnóstico</b>	Muito frequentes	Aumento da AST, aumento da ALT, aumento da bilirrubina sérica <sup>3</sup> , perda de peso

1. Estomatite inclui estomatite, dor orofaríngea, ulceração da boca, dor oral, ulceração dos lábios, glossodínia, formação de vesículas na língua, vesícula labial, disestesia oral, ulceração da língua, úlcera aftosa

2. Erupção cutânea inclui erupção cutânea maculopapular, erupção cutânea, dermatite acneiforme, eritema, erupção cutânea macular, erupção cutânea papular, erupção cutânea pustulosa, erupção cutânea pruriginosa, erupção cutânea eritematosa, exfoliação cutânea, urticária, dermatite alérgica, eritema palmar, eritema plantar e toxicidade cutânea

3. Aumento da bilirrubina sérica também inclui hiperbilirrubinemia

#### Descrição de reações adversas selecionadas

##### *Aumento da ALT, AST ou bilirrubina*

No estudo HER2CLIMB, ocorreu aumento da ALT, AST ou bilirrubina em 41% dos doentes tratados com tucatinib em associação com o trastuzumab e a capecitabina. Ocorreram acontecimentos de Grau 3 e superior em 9% dos doentes. O aumento da ALT, AST ou bilirrubina levou a redução da dose em 9% dos doentes e a descontinuação do tratamento em 1,5% dos doentes. A mediana do tempo até ao aparecimento de um aumento de qualquer grau da ALT, AST ou bilirrubina foi de 37 dias; 84% dos acontecimentos resolveram-se, com uma mediana do tempo até à resolução de 22 dias. Deve ser considerada a monitorização e a modificação da dose (incluindo a descontinuação) (ver secção 4.4).

##### *Diarreia*

No estudo HER2CLIMB, ocorreu diarreia em 82% dos doentes tratados com tucatinib em associação com o trastuzumab e a capecitabina. Ocorreram acontecimentos de diarreia de Grau 3 e superior em 13% dos doentes. Dois doentes que desenvolveram diarreia de Grau 4 morreram posteriormente, com a diarreia a contribuir para o óbito. A diarreia levou a redução da dose em 6% dos doentes e a descontinuação do tratamento em 1% dos doentes. A mediana do tempo até ao aparecimento de diarreia de qualquer grau foi de 12 dias; 81% dos acontecimentos de diarreia resolveram-se, com uma mediana do tempo até à resolução de 8 dias. A utilização profilática de antidiarreicos não foi necessária. Os medicamentos antidiarreicos foram utilizados em menos de metade dos ciclos de tratamento em que foi comunicada diarreia. A mediana da duração da utilização de antidiarreicos foi de 3 dias por ciclo (ver secção 4.4).

##### *Aumento da creatinina sem compromisso da função renal*

Foi observado aumento da creatinina sérica em doentes tratados com tucatinib devido à inibição do transporte tubular renal da creatinina sem afetar a função glomerular. Em estudos clínicos, ocorreram aumentos da creatinina sérica (aumento médio de 30%) durante o primeiro ciclo de tucatinib, permanecendo elevados mas estáveis durante o tratamento, sendo reversíveis com a descontinuação do tratamento.

## Populações especiais

### *Idosos*

No estudo HER2CLIMB, 82 doentes que receberam tucatinib tinham  $\geq 65$  anos de idade, dos quais 8 doentes tinham  $\geq 75$  anos. A incidência de reações adversas graves foi de 34% nos doentes com  $\geq 65$  anos comparativamente a 28% nos doentes com  $< 65$  anos. O número de doentes com  $\geq 75$  anos era demasiado reduzido para permitir avaliar diferenças em termos de segurança.

## Notificação de suspeitas de reações adversas

A notificação de suspeitas de reações adversas após a autorização do medicamento é importante, uma vez que permite uma monitorização contínua da relação benefício-risco do medicamento. Pede-se aos profissionais de saúde que notifiquem quaisquer suspeitas de reações adversas através do sistema nacional de notificação mencionado no [Apêndice V](#).

## **4.9 Sobredosagem**

Não existe um antídoto específico e o benefício da hemodiálise no tratamento de uma sobredosagem de tucatinib é desconhecido. No caso de sobredosagem, o tratamento com o tucatinib deve ser suspenso e devem ser aplicadas medidas de suporte gerais.

## **5. PROPRIEDADES FARMACOLÓGICAS**

### **5.1 Propriedades farmacodinâmicas**

Grupo farmacoterapêutico: agentes antineoplásicos, inibidores das tirosinacinasas, código ATC: L01EH03.

### Mecanismo de ação

O tucatinib é um inibidor potente das tirosinacinasas, reversível e seletivo do HER2. Em ensaios de sinalização celular, o tucatinib é  $> 1.000$  vezes mais seletivo para o HER2 comparativamente ao recetor do fator de crescimento epidérmico. *In vitro*, o tucatinib inibe a fosforilação do HER2 e do HER3, resultando na inibição a jusante da sinalização e proliferação celulares e induz a morte em células tumorais controladas pelo HER2. *In vivo*, o tucatinib inibe o crescimento de tumores controlados pelo HER2 e a associação de tucatinib e trastuzumab demonstrou atividade antitumoral melhorada *in vitro* e *in vivo* comparativamente a qualquer um dos medicamentos em monoterapia.

### Efeitos farmacodinâmicos

#### *Eletrofisiologia cardíaca*

Múltiplas doses de 300 mg de tucatinib duas vezes por dia não tiveram qualquer efeito no intervalo QTc num estudo de TQT em participantes saudáveis.

### Eficácia e segurança clínicas

A eficácia do tucatinib em associação com o trastuzumab e a capecitabina foi avaliada num estudo global, aleatorizado, em dupla ocultação, controlado com placebo, com comparador ativo (HER2CLIMB). Os doentes incluídos tinham carcinoma da mama HER2-positivo localmente avançado irressecável ou metastático, com ou sem metástases cerebrais, e tinham feito tratamento anterior com trastuzumab, pertuzumab e trastuzumab emtansina (T-DM1) separadamente ou em associação em contexto neoadjuvante, adjuvante ou metastático. A expressão excessiva ou amplificação do HER2 foi confirmada por análise laboratorial centralizada.

Doentes com metástases cerebrais, incluindo aqueles com lesões não tratadas ou em progressão, eram elegíveis para serem incluídos, desde que fossem neurologicamente estáveis e não tivessem necessidade imediata de irradiação ou cirurgia cerebrais. Os doentes com necessidade de intervenção

local imediata podiam receber terapêutica local e serem, subsequentemente, incluídos. O estudo incluiu doentes com metástases cerebrais não tratadas e doentes com metástases cerebrais tratadas que estavam estáveis ou a progredir desde a última irradiação ou cirurgia cerebrais. Os doentes eram excluídos do estudo caso tivessem recebido corticosteroides sistémicos ( $\geq 2$  mg diários, no total, de dexametasona ou equivalente) para o controlo de sintomas de metástases do SNC  $< 28$  dias antes da primeira dose do tratamento do estudo. O estudo também excluiu doentes com doença leptomeníngea. Foram excluídos doentes que tinham sido tratados anteriormente com inibidores das tirosinacinasas do HER2, excetuando doentes que tinham recebido lapatinib durante  $\leq 21$  dias e que o tinham descontinuado por outros motivos que não progressão da doença ou toxicidade grave. Para doentes com tumores positivos para recetores hormonais, a terapêutica endócrina não era permitida como terapêutica concomitante, excetuando os agonistas da hormona libertadora de gonadotrofina utilizados para a supressão ovárica em mulheres pré-menopáusicas.

Um total de 612 doentes foi aleatorizado segundo um rácio 2:1 para receber tucatinib em associação com trastuzumab e capecitabina (N=410) ou placebo em associação com trastuzumab e capecitabina (N=202). A aleatorização foi estratificada pela presença ou antecedentes de metástases cerebrais (sim vs. não), estado funcional de desempenho do *Eastern Cooperative Oncology Group* (ECOG) (0 vs. 1) e região (EUA, Canadá ou resto do mundo).

Os dados demográficos dos doentes tinham uma distribuição equilibrada pelos dois braços de tratamento. A mediana da idade era de 54 anos (intervalo, 25 a 82); 116 (19%) doentes tinham idade igual ou superior a 65 anos. Dos doentes, 444 (73%) eram caucasianos e 607 (99%) eram mulheres. Dos doentes, 314 (51%) tinham um estado funcional de desempenho do ECOG de 1 e 298 (49%) doentes tinham um estado funcional de desempenho do ECOG de 0. Sessenta por cento (60%) tinham doença positiva para recetores de progesterona e/ou estrogénio. Quarenta e oito por cento (48%) dos doentes tinham presença ou antecedentes de metástases cerebrais, 23% tinham metástases cerebrais não tratadas, 40% tinham metástases cerebrais tratadas mas estáveis e 37% tinham metástases cerebrais tratadas mas com progressão radiográfica. Além disso, 49% dos doentes tinham metástases pulmonares, 35% tinham metástases hepáticas e 14% tinham metástases cutâneas. Os doentes tinham uma mediana de 4 (intervalo, 2 a 17) linhas anteriores de terapêutica sistémica e uma mediana de 3 (intervalo, 1 a 14) linhas anteriores de terapêutica no contexto metastático. Todos os doentes tinham recebido tratamentos anteriores à base de trastuzumab e com trastuzumab emtansina, e todos os doentes, excetuando dois, tinham recebido tratamento anterior à base de pertuzumab.

Foi administrado tucatinib ou placebo, com uma dose de 300 mg duas vezes por dia por via oral, até progressão da doença ou toxicidade inaceitável. O trastuzumab foi administrado intravenosamente com uma dose inicial de 8 mg/kg no Dia 1 do Ciclo 1, seguido de uma dose de manutenção de 6 mg/kg no Dia 1 de cada ciclo subsequente de 21 dias. Uma opção posológica alternativa para o trastuzumab era uma dose fixa de 600 mg administrada subcutaneamente no Dia 1 de cada ciclo de 21 dias. A capecitabina, 1.000 mg/m<sup>2</sup> duas vezes por dia por via oral, foi administrada do Dia 1 ao Dia 14 de cada ciclo de 21 dias.

O parâmetro de avaliação primário era a sobrevivência livre de progressão (SLP) avaliada por revisão central independente em ocultação (BICR) nos primeiros 480 doentes aleatorizados. Nesta população, a mediana da duração da exposição ao tucatinib era de 7,3 meses (intervalo  $< 0,1$ ; 35,1) para os doentes do braço de tucatinib + trastuzumab + capecitabina comparativamente a 4,4 meses (intervalo  $< 0,1$ ; 24,0) ao placebo para os doentes do braço de placebo + trastuzumab + capecitabina. Foram observadas diferenças semelhantes na exposição ao trastuzumab e à capecitabina. Foram avaliados parâmetros de avaliação secundários em todos os doentes aleatorizados (N=612) e que incluíam a sobrevivência global (SG), a SLP entre os doentes com antecedentes ou presença de metástases cerebrais (SLP<sub>MetCereb</sub>) e a taxa de resposta objetiva (TRO) confirmada.

Os resultados dos parâmetros de avaliação primário e secundários principais foram consistentes entre os subgrupos pré-especificados: estado dos recetores hormonais, presença ou antecedentes de metástases cerebrais, estado ECOG e região. A SLP, determinada pelo investigador, foi consistente com a SLP avaliada por BICR.

Os resultados da eficácia estão resumidos na Tabela 5 e nas Figuras 1 e 2.

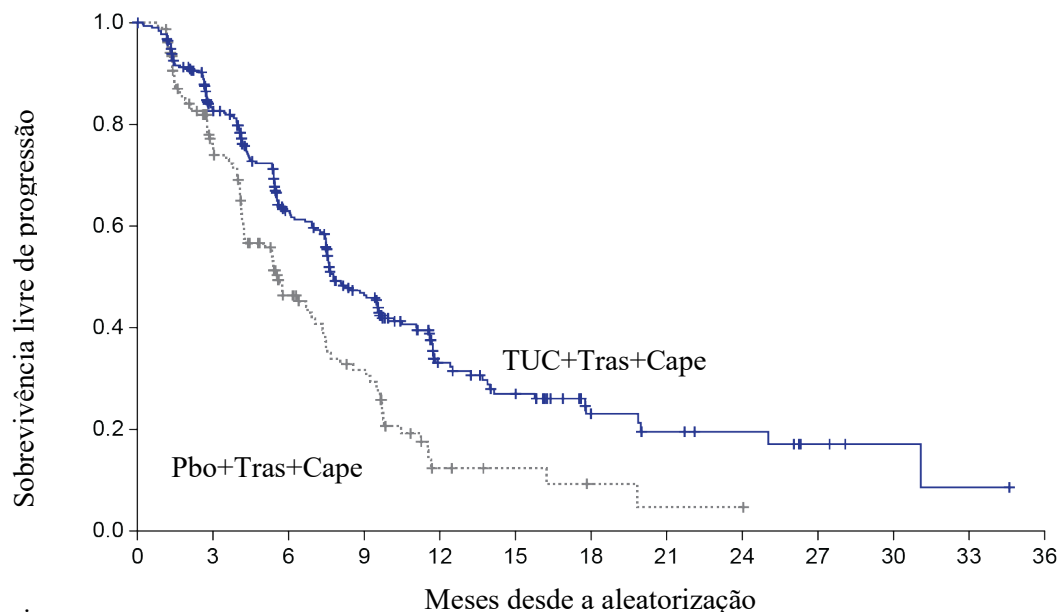
**Tabela 5. Resultados da eficácia do estudo HER2CLIMB (análise primária)**

	<b>Tucatinib + Trastuzumab + Capecitabina</b>	<b>Placebo + Trastuzumab + Capecitabina</b>
<b>SLP<sup>1</sup></b>	<b>N=320</b>	<b>N=160</b>
Número de acontecimentos (%)	178 (56)	97 (61)
Hazard ratio (IC 95%) <sup>2</sup>	0,54 (0,42; 0,71)	
valor p <sup>3</sup>	< 0,00001	
Mediana (meses) (IC 95%)	7,8 (7,5; 9,6)	5,6 (4,2; 7,1)
<b>SG</b>	<b>N=410</b>	<b>N=202</b>
Número de mortes, n (%)	130 (32)	85 (42)
Hazard ratio (IC 95%) <sup>1</sup>	0,66 (0,50; 0,87)	
valor p <sup>2</sup>	0,00480	
Mediana da SG (meses) (IC 95%)	21,9 (18,3; 31,0)	17,4 (13,6; 19,9)
<b>SLP<sub>MetCereb</sub><sup>4</sup></b>	<b>N=198</b>	<b>N=93</b>
Número de acontecimentos (%)	106 (53,5)	51 (54,8)
Hazard ratio (IC 95%) <sup>2</sup>	0,48 (0,34; 0,69)	
valor p <sup>3</sup>	< 0,00001	
Mediana (meses) (IC 95%)	7,6 (6,2; 9,5)	5,4 (4,1; 5,7)
<b>TRO confirmada para doentes com doença mensurável</b>	<b>N=340</b>	<b>N=171</b>
TRO (IC 95%) <sup>5</sup>	40,6 (35,3; 46,0)	22,8 (16,7; 29,8)
valor p <sup>6</sup>	0,00008	
RC (%)	3 (0,9)	2 (1,2)
RP (%)	135 (39,7)	37 (21,6)
<b>DR</b>		
Mediana da DR em meses (IC 95%) <sup>7</sup>	8,3 (6,2; 9,7)	6,3 (5,8; 8,9)

BICR=revisão central independente em ocultação; IC=intervalo de confiança; SLP=sobrevivência livre de progressão; SG=sobrevivência global; TRO=taxa da resposta objetiva; RC=resposta completa; RP=resposta parcial; DR= duração da resposta.

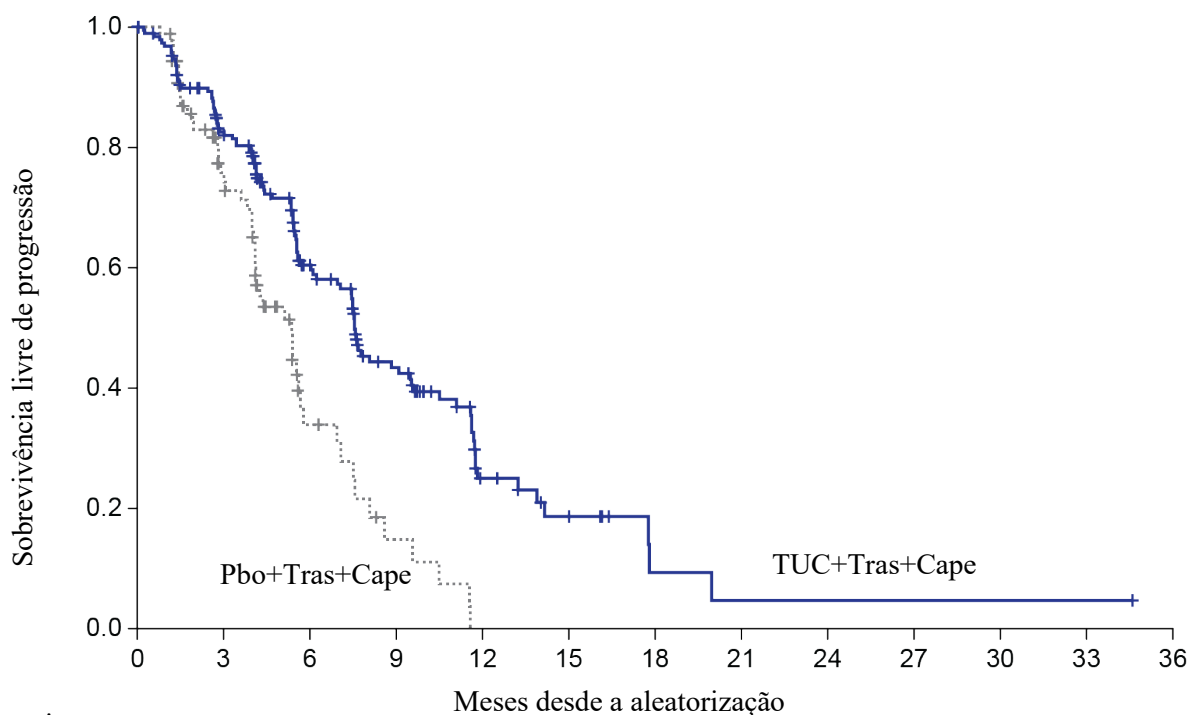
1. Análise primária da SLP realizada nos primeiros 480 doentes aleatorizados. SLP baseada em análises de Kaplan-Meier.
2. *Hazard ratio* (razão de risco) e intervalos de confiança de 95% baseados num modelo de regressão de riscos proporcionais de Cox controlando os fatores de estratificação (presença ou antecedentes de metástases cerebrais, estado do *Eastern Cooperative Oncology Group* [ECOG] e região do mundo)
3. Valor p bilateral baseado num procedimento de realeatorização controlando os fatores de estratificação.
4. A análise inclui doentes com antecedentes ou presença de metástases cerebrais parenquimatosas no início do estudo, incluindo lesões-alvo e não alvo. Não inclui doentes com apenas lesões durais.
5. Intervalo de confiança de 95% bilateral exato utilizando o método de Clopper-Pearson.
6. Teste de Cochran-Mantel-Haenszel controlando os fatores de estratificação (presença ou antecedentes de metástases cerebrais, estado do *Eastern Cooperative Oncology Group* [ECOG] e região do mundo).
7. Calculado utilizando um método de transformação “log-log” complementar.

**Figura 1. Curvas de Kaplan-Meier da sobrevivência livre de progressão (por BICR)**



Doentes em risco	0	3	6	9	12	15	18	21	24	27	30	33	36
TUC+Tras+Cape	320	235	152	98	40	29	15	10	8	4	2	1	0
Pbo+Tras+Cape	160	94	45	27	6	4	2	1	1	0	0	0	0

**Figura 2. Curvas de Kaplan Meier da sobrevivência livre de progressão (por BICR) em doentes com metástases cerebrais**

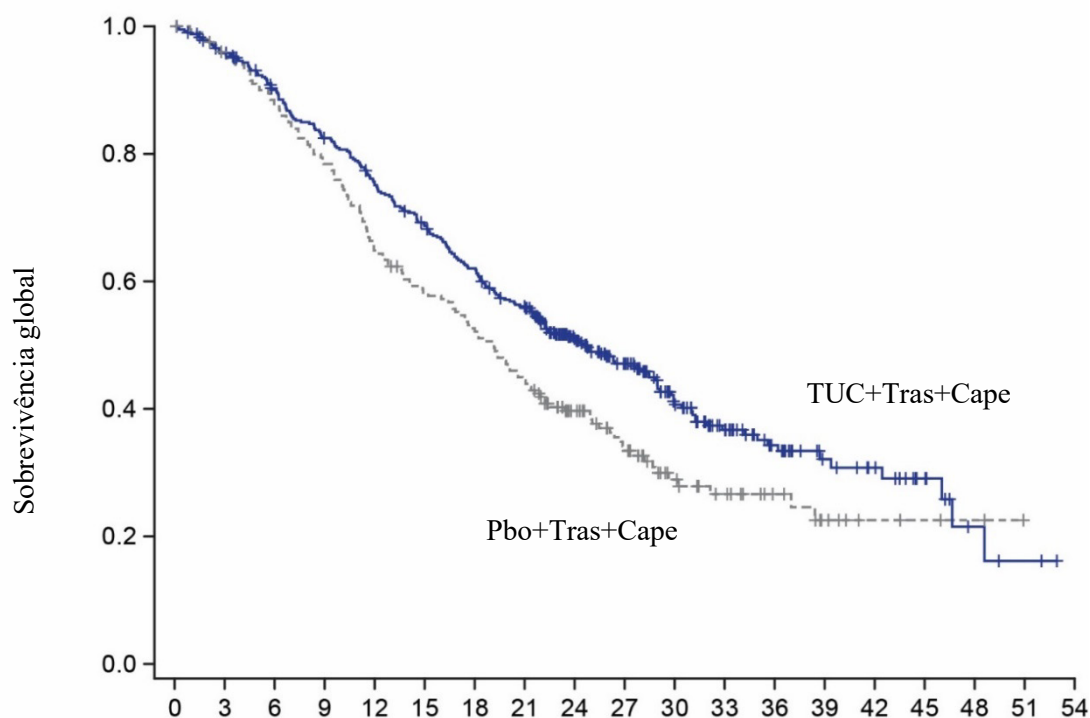


Doentes em risco	0	3	6	9	12	15	18	21	24	27	30	33	36
TUC+Tras+Cape	198	144	78	45	14	8	2	1	1	1	1	1	0
Pbo+Tras+Cape	93	49	12	4	0	0	0	0	0	0	0	0	0

Tal como planeado de acordo com o protocolo, aproximadamente dois anos após o último doente aleatorizado, a última análise de SG foi feita com base em 370 eventos, que corresponderam a um acompanhamento médio de 29,6 meses. A SG média foi de 24,7 meses (IC 95%: 21,6, 28,9) para os doentes do braço tucatinib + trastuzumab + capecitabina em comparação com 19,2 meses (IC 95%:

16,4, 21,4) para os doentes do braço placebo + trastuzumab + capecitabina (HR = 0,725; IC 95%: 0,585, 0,898), consistente com a análise primária. A análise SG final encontra-se na Figura 3.

**Figura 3. Curvas de Kaplan-Meier de sobrevivência global (análise final)**



Doentes em risco	Meses desde a aleatorização																		
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

### População pediátrica

A Agência Europeia de Medicamentos dispensou a obrigação de apresentação dos resultados dos estudos com TUKYSA em todos os subgrupos da população pediátrica em neoplasias malignas da mama (ver secção 4.2 para informação sobre utilização pediátrica).

## **5.2 Propriedades farmacocinéticas**

A exposição plasmática ao tucatinib ( $AUC_{inf}$  e  $C_{max}$ ) demonstrou aumentos proporcionais à dose para doses orais entre 50 mg e 300 mg (0,17 a 1 vez a dose recomendada). O tucatinib revelou uma acumulação de 1,7 vezes para a  $AUC$  e uma acumulação de 1,5 vezes para a  $C_{max}$  após a administração de 300 mg de tucatinib duas vezes por dia durante 14 dias. O tempo até ao estado estacionário foi de aproximadamente 4 dias.

### Absorção

Após uma dose única oral de 300 mg de tucatinib, a mediana do tempo até à concentração plasmática máxima foi de aproximadamente 2,0 horas (intervalo de 1,0 a 4,0 horas).

### *Efeitos dos alimentos*

Após a administração de uma dose única de tucatinib a 11 indivíduos após uma refeição rica em gorduras (aproximadamente 58% de gordura, 26% de hidratos de carbono e 16% de proteína), a  $AUC_{inf}$  média aumentou 1,5 vezes, o  $T_{max}$  passou de 1,5 horas para 4,0 horas e a  $C_{max}$  ficou inalterada. O efeito dos alimentos na farmacocinética do tucatinib não foi clinicamente significativo e, por conseguinte, o tucatinib pode ser administrado sem levar em consideração os alimentos.



## Distribuição

O volume de distribuição aparente do tucatinib foi de aproximadamente 1.670 l em indivíduos saudáveis após uma dose única de 300 mg. A ligação às proteínas plasmáticas foi de 97,1% para concentrações clinicamente relevantes.

## Biotransformação

O tucatinib é metabolizado principalmente pela CYP2C8 e, em menor extensão, através da CYP3A e da aldeído oxidase.

### *Estudos de interação medicamentosa in vitro*

O tucatinib é um substrato da CYP2C8 e da CYP3A.

O tucatinib é um inibidor reversível da CYP2C8 e da CYP3A e um inibidor dependente do tempo da CYP3A, para concentrações clinicamente relevantes.

O tucatinib tem um potencial baixo para inibir a CYP1A2, CYP2B6, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6 e UGT1A1 para concentrações clinicamente relevantes.

O tucatinib é um substrato da gp-P e da BCRP. O tucatinib não é um substrato do OAT1, OAT3, OCT1, OCT2, OATP1B1, OATP1B3, MATE1, MATE2-K e BSEP.

O tucatinib inibe o transporte mediado pela MATE1/MATE2-K da metformina e o transporte mediado pelo OCT2/MATE1 da creatinina. O aumento da creatinina sérica observado em estudos clínicos com o tucatinib deve-se à inibição da excreção tubular da creatinina via OCT2 e MATE1.

## Eliminação

Após uma dose única oral de 300 mg, o tucatinib é depurado do plasma com uma semivida média geométrica de aproximadamente 8,5 horas e uma depuração aparente de 148 l/h em indivíduos saudáveis.

### *Excreção*

O tucatinib é eliminado predominantemente pela via hepatobiliar e não é eliminado de forma apreciável por via renal. Após uma dose única oral de 300 mg de <sup>14</sup>C-tucatinib, aproximadamente 85,8% da dose radiomarcada total foi recuperada nas fezes (15,9% da dose administrada sob a forma de tucatinib inalterado) e 4,1% na urina, com uma recuperação total global de 89,9% nas primeiras 312 horas após a dose. No plasma, aproximadamente 75,6% da radioatividade plasmática permaneceu inalterada, 19% foi atribuída a metabolitos identificados e aproximadamente 5% permaneceu por atribuir.

## Populações especiais

Baseado numa análise de farmacocinética da população, de acordo com as características demográficas, a idade (< 65 anos [N=211]; ≥ 65 anos [N=27]), a albumina (25,0 g/l a 52,0 g/l), a depuração da creatinina (CL<sub>cr</sub> de 60 ml/min a 89 ml/min [N=89]; CL<sub>cr</sub> de 30 ml/min a 59 mL/min [N=5]), o peso corporal (40,7 kg a 138,0 kg) e a raça (caucasianos [N=168], negros [N=53] ou asiáticos [N=10]) não tiveram qualquer efeito clinicamente significativo na exposição ao tucatinib. Não existem dados relativos a indivíduos com função renal gravemente comprometida.

### *Compromisso renal*

A farmacocinética do tucatinib não foi avaliada num estudo de compromisso renal dedicado.

### *Compromisso hepático*

O compromisso hepático ligeiro (Child-Pugh A) e moderado (Child-Pugh B) não teve qualquer efeito clinicamente relevante na exposição ao tucatinib. A AUC<sub>inf</sub> do tucatinib aumentou 1,6 vezes em indivíduos com compromisso hepático grave (Child-Pugh C) comparativamente a indivíduos com

função hepática normal. Não existem dados relativos a doentes com carcinoma da mama com função hepática gravemente comprometida.

### 5.3 Dados de segurança pré-clínica

Não foram realizados estudos de carcinogenicidade com o tucatinib.  
O tucatinib não foi clastogénico ou mutagénico na bateria padrão de ensaios de genotoxicidade.

Em estudos de toxicidade de dose repetida em ratos, foi observada diminuição de quistos nos corpos lúteos, aumento das células intersticiais do ovário, atrofia do útero e mucificação da vagina com doses  $\geq 6$  mg/kg/dia administradas duas vezes por dia, equivalente a 0,09 vezes a exposição humana com base na AUC<sub>0-12</sub> na dose recomendada. Não foram observados efeitos histológicos nos tratos reprodutivos de machos e fêmeas de macaco *cynomolgus* ou no trato reprodutivo de ratos macho com doses que resultam em exposições até 8 vezes (no macaco) ou 13 vezes (no rato) a exposição humana com base na AUC<sub>0-12</sub> na dose recomendada.

Foram realizados estudo de desenvolvimento embriofetal em coelhos e ratos. Em coelhas prenhas, foi observado um aumento das reabsorções, diminuição da percentagem de fetos vivos e malformações esqueléticas, viscerais e externas em fetos com  $\geq 90$  mg/kg/dia; com esta dose, a exposição materna é aproximadamente equivalente à exposição humana com a dose recomendada baseada na AUC. Em ratos fêmea prenhas, foi observada diminuição do peso corporal materno e ganho de peso corporal com doses  $\geq 90$  mg/kg/dia. Foram observados efeitos fetais de diminuição do peso e ossificação retardada com  $\geq 120$  mg/kg/dia; com esta dose, a exposição materna é aproximadamente 6 vezes superior à exposição humana com a dose recomendada baseada na AUC.

## 6. INFORMAÇÕES FARMACÊUTICAS

### 6.1 Lista dos excipientes

#### Núcleo do comprimido

Copovidona (E1208)  
Crospovidona (E1202)  
Cloreto de sódio  
Cloreto de potássio (E508)  
Hidrogenocarbonato de sódio (E500)  
Sílica coloidal anidra (E551)  
Estearato de magnésio  
Celulose microcristalina

#### Película de revestimento

Álcool polivinílico (E1203)  
Dióxido de titânio (E171)  
Macrogol 4000 (E1521)  
Talco (E553b)  
Óxido de ferro amarelo (E172)

### 6.2 Incompatibilidades

Não aplicável.

### 6.3 Prazo de validade

2 anos.

#### **6.4 Precauções especiais de conservação**

O medicamento não necessita de quaisquer precauções especiais de conservação.

#### **6.5 Natureza e conteúdo do recipiente**

Blisters de OPA/Alu/PVC selado com película de alumínio.

##### TUKYSA 50 mg comprimidos revestidos por película

Cada embalagem contém 88 comprimidos revestidos por película (11 blisters com 8 comprimidos cada).

##### TUKYSA 150 mg comprimidos revestidos por película

Cada embalagem contém 84 comprimidos revestidos por película (21 blisters com 4 comprimidos cada).

É possível que não sejam comercializadas todas as apresentações.

#### **6.6 Precauções especiais de eliminação**

Qualquer medicamento não utilizado ou resíduos devem ser eliminados de acordo com as exigências locais.

### **7. TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

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

### **8. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

TUKYSA 50 mg comprimidos revestidos por película: EU/1/20/1526/001  
TUKYSA 150 mg comprimidos revestidos por película: EU/1/20/1526/002

### **9. DATA DA PRIMEIRA AUTORIZAÇÃO/RENOVAÇÃO DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

11 de fevereiro de 2021

### **10. DATA DA REVISÃO DO TEXTO**

Está disponível informação pormenorizada sobre este medicamento no sítio da internet da Agência Europeia de Medicamentos <http://www.ema.europa.eu>.

## **ANEXO II**

- A. FABRICANTE(S) RESPONSÁVEL(VEIS) PELA LIBERTAÇÃO DO LOTE**
- B. CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS AO FORNECIMENTO E UTILIZAÇÃO**
- C. OUTRAS CONDIÇÕES E REQUISITOS DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**
- D. CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS À UTILIZAÇÃO SEGURA E EFICAZ DO MEDICAMENTO**

## **A. FABRICANTE RESPONSÁVEL PELA LIBERTAÇÃO DO LOTE**

Nome e endereço do fabricante responsável pela libertação do lote

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

## **B. CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS AO FORNECIMENTO E UTILIZAÇÃO**

Medicamento de receita médica restrita, de utilização reservada a certos meios especializados (ver anexo I: Resumo das Características do Medicamento, secção 4.2).

## **C. OUTRAS CONDIÇÕES E REQUISITOS DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

- **Relatórios periódicos de segurança (RPS)**

Os requisitos para a apresentação de RPS para este medicamento estão estabelecidos na lista Europeia de datas de referência (lista EURD), tal como previsto nos termos do n.º 7 do artigo 107.º-C da Diretiva 2001/83/CE e quaisquer atualizações subsequentes publicadas no portal europeu de medicamentos.

## **D. CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS À UTILIZAÇÃO SEGURA E EFICAZ DO MEDICAMENTO**

- **Plano de gestão do risco (PGR)**

O Titular da AIM deve efetuar as atividades e as intervenções de farmacovigilância requeridas e detalhadas no PGR apresentado no Módulo 1.8.2. da autorização de introdução no mercado, e quaisquer atualizações subsequentes do PGR que sejam acordadas.

Deve ser apresentado um PGR atualizado:

- A pedido da Agência Europeia de Medicamentos
- Sempre que o sistema de gestão do risco for modificado, especialmente como resultado da receção de nova informação que possa levar a alterações significativas no perfil benefício-risco ou como resultado de ter sido atingido um objetivo importante (farmacovigilância ou minimização do risco).

**ANEXO III**

**ROTULAGEM E FOLHETO INFORMATIVO**

## **A. ROTULAGEM**

**INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO SECUNDÁRIO**

**CARTONAGEM**

**1. NOME DO MEDICAMENTO**

TUKYSA 50 mg comprimidos revestidos por película  
tucatinib

**2. DESCRIÇÃO DA(S) SUBSTÂNCIA(S) ATIVA(S)**

Cada comprimido revestido por película contém 50 mg de tucatinib.

**3. LISTA DOS EXCIPIENTES**

Contém sódio e potássio. Consultar o folheto informativo antes de utilizar.

**4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO**

Comprimidos revestidos por película

88 comprimidos revestidos por película.

**5. MODO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO**

Consultar o folheto informativo antes de utilizar.  
Para via oral.

**6. ADVERTÊNCIA ESPECIAL DE QUE O MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DA VISTA E DO ALCANCE DAS CRIANÇAS**

Manter fora da vista e do alcance das crianças.

**7. OUTRAS ADVERTÊNCIAS ESPECIAIS, SE NECESSÁRIO**

**8. PRAZO DE VALIDADE**

EXP

**9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO**

O medicamento não necessita de quaisquer precauções especiais de conservação.



**10. CUIDADOS ESPECIAIS QUANTO À ELIMINAÇÃO DO MEDICAMENTO NÃO UTILIZADO OU DOS RESÍDUOS PROVENIENTES DESSE MEDICAMENTO, SE APLICÁVEL**

**11. NOME E ENDEREÇO DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

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

**12. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

EU/1/20/1526/001

**13. NÚMERO DO LOTE**

Lot

**14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO**

**15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO**

**16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE**

TUKYSA 50 mg

**17. IDENTIFICADOR ÚNICO – CÓDIGO DE BARRAS 2D**

Código de barras 2D com identificador único incluído.

**18. IDENTIFICADOR ÚNICO - DADOS PARA LEITURA HUMANA**

PC  
SN  
NN

**INDICAÇÕES MÍNIMAS A INCLUIR NAS EMBALAGENS BLISTER OU FITAS  
CONTENTORAS**

**BLISTER**

**1. NOME DO MEDICAMENTO**

TUKYSA 50 mg comprimidos  
tucatinib

**2. NOME DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

Seagen B.V.

**3. PRAZO DE VALIDADE**

EXP

**4. NÚMERO DO LOTE**

Lot

**5. OUTROS**

**INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO SECUNDÁRIO****CARTONAGEM****1. NOME DO MEDICAMENTO**

TUKYSA 150 mg comprimidos revestidos por película  
tucatinib

**2. DESCRIÇÃO DA(S) SUBSTÂNCIA(S) ATIVA(S)**

Cada comprimido revestido por película contém 150 mg de tucatinib.

**3. LISTA DOS EXCIPIENTES**

Contém sódio e potássio. Consultar o folheto informativo antes de utilizar.

**4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO**

Comprimidos revestidos por película

84 comprimidos revestidos por película.

**5. MODO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO**

Consultar o folheto informativo antes de utilizar.  
Para via oral.

**6. ADVERTÊNCIA ESPECIAL DE QUE O MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DA VISTA E DO ALCANCE DAS CRIANÇAS**

Manter fora da vista e do alcance das crianças.

**7. OUTRAS ADVERTÊNCIAS ESPECIAIS, SE NECESSÁRIO****8. PRAZO DE VALIDADE**

EXP

**9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO**

O medicamento não necessita de quaisquer precauções especiais de conservação.

**10. CUIDADOS ESPECIAIS QUANTO À ELIMINAÇÃO DO MEDICAMENTO NÃO UTILIZADO OU DOS RESÍDUOS PROVENIENTES DESSE MEDICAMENTO, SE APLICÁVEL**

**11. NOME E ENDEREÇO DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

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

**12. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

EU/1/20/1526/002

**13. NÚMERO DO LOTE**

Lot

**14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO**

**15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO**

**16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE**

TUKYSA 150 mg

**17. IDENTIFICADOR ÚNICO – CÓDIGO DE BARRAS 2D**

Código de barras 2D com identificador único incluído.

**18. IDENTIFICADOR ÚNICO - DADOS PARA LEITURA HUMANA**

PC  
SN  
NN

**INDICAÇÕES MÍNIMAS A INCLUIR NAS EMBALAGENS BLISTER OU FITAS  
CONTENTORAS**

**BLISTER**

**1. NOME DO MEDICAMENTO**

TUKYSA 150 mg comprimidos  
tucatinib

**2. NOME DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

Seagen B.V.

**3. PRAZO DE VALIDADE**

EXP

**4. NÚMERO DO LOTE**

Lot

**5. OUTROS**

## **B. FOLHETO INFORMATIVO**

## Folheto informativo: Informação para o doente

**TUKYSA 50 mg comprimidos revestidos por película**

**TUKYSA 150 mg comprimidos revestidos por película**

tucatinib

▼ Este medicamento está sujeito a monitorização adicional. Isto irá permitir a rápida identificação de nova informação de segurança. Poderá ajudar, comunicando quaisquer efeitos indesejáveis que tenha. Para saber como comunicar efeitos indesejáveis, veja o final da secção 4.

**Leia com atenção todo este folheto antes de começar a tomar este medicamento, pois contém informação importante para si.**

- Conserve este folheto. Pode ter necessidade de o ler novamente.
- Caso ainda tenha dúvidas, fale com o seu médico ou farmacêutico.
- Este medicamento foi receitado apenas para si. Não deve dá-lo a outros. O medicamento pode ser-lhes prejudicial mesmo que apresentem os mesmos sinais de doença.
- Se tiver quaisquer efeitos indesejáveis, incluindo possíveis efeitos indesejáveis não indicados neste folheto, fale com o seu médico ou farmacêutico. Ver secção 4.

### O que contém este folheto:

1. O que é TUKYSA e para que é utilizado
2. O que precisa de saber antes de tomar TUKYSA
3. Como tomar TUKYSA
4. Efeitos indesejáveis possíveis
5. Como conservar TUKYSA
6. Conteúdo da embalagem e outras informações

### 1. O que é TUKYSA e para que é utilizado

#### O que é TUKYSA

TUKYSA é um medicamento para o cancro da mama. Contém a substância ativa tucatinib e pertence a um grupo de medicamentos chamados inibidores das proteínas tirosinacinasas, que previnem o crescimento de alguns tipos de células cancerígenas do organismo.

#### Para que é utilizado TUKYSA

TUKYSA é utilizado em adultos com cancro da mama que:

- tem um recetor (alvo) nas células cancerígenas chamado recetor do fator de crescimento epidérmico humano 2 (cancro da mama HER2-positivo)
- se espalhou para além do tumor original ou para outros órgãos, tais como o cérebro ou que não pode ser retirado através de cirurgia
- foi tratado anteriormente com outros determinados tratamentos para o cancro da mama

TUKYSA é tomado com dois outros medicamentos anticancerígenos: **trastuzumab** e **capecitabina**. Estão disponíveis folhetos informativos para o doente para cada um destes medicamentos. **Peça ao seu médico** informação sobre estes outros medicamentos.

## **Como TUKYSA atua**

TUKYSA atua bloqueando os recetores HER2 nas células cancerígenas. O HER2 produz sinais que podem ajudar o cancro a crescer, e o seu bloqueio poderá retardar ou parar o crescimento das células cancerígenas ou poderá mesmo matá-las.

## **2. O que precisa de saber antes de tomar TUKYSA**

### **Não tome TUKYSA**

- se tem alergia ao tucatinib ou a qualquer outro componente deste medicamento (indicados na secção 6).

### **Advertências e precauções**

- Fale com o seu médico antes de tomar TUKYSA se tem problemas do fígado. Durante o tratamento, o seu médico irá pedir análises para verificar se o seu fígado está a funcionar adequadamente.
- TUKYSA pode causar diarreia grave. Contacte o seu médico imediatamente ao primeiro sinal de diarreia (fezes moles) e se a sua diarreia continuar acompanhada de náuseas e/ou vômitos.
- TUKYSA poderá ser prejudicial para os fetos quando é tomado por mulheres grávidas. Fale com o seu médico antes de tomar TUKYSA se pensa estar grávida ou se planeia engravidar. Ver a secção “Gravidez e amamentação” a seguir.

### **Crianças e adolescentes**

TUKYSA não deve ser utilizado em crianças com menos de 18 anos de idade. A segurança de TUKYSA e o seu grau de eficácia não foram estudados nesta faixa etária.

### **Outros medicamentos e TUKYSA**

**Informe o seu médico ou farmacêutico se estiver a tomar, tiver tomado recentemente, ou se vier a tomar outros medicamentos.**

Alguns medicamentos podem afetar a forma como TUKYSA atua e TUKYSA pode afetar a forma como esses medicamentos atuam. Estes medicamentos incluem alguns dos seguintes grupos:

- Hipericão – um preparado vegetal utilizado para tratar a depressão
- itraconazol, cetoconazol, voriconazol, posaconazol – utilizados para tratar infeções fúngicas
- rifampicina – utilizados para tratar infeções bacterianas
- darunavir, saquinavir, tipranavir – utilizados para tratar a infeção pelo VIH
- fenitoína, carbamazepina – utilizados para tratar a epilepsia ou um problema doloroso da face chamado nevralgia do trigémio ou para controlar uma perturbação grave do humor quando outros medicamentos não funcionam
- buspirona – utilizada para tratar determinados problemas de saúde mental
- sirolímus, tacrolímus – utilizados para controlar a resposta imunitária do organismo após um transplante
- digoxina – utilizada para tratar problemas do coração
- lomitapida, lovastatina – utilizados para tratar níveis anormais de colesterol no sangue
- alfentanilo – utilizado para o alívio da dor
- avanafil, vardenafil – utilizados para tratar a disfunção erétil
- darifenacina – utilizada para tratar a incontinência urinária
- midazolam, triazolam – utilizados para tratar convulsões, perturbações da ansiedade, pânico, agitação e insónia
- repaglinida – utilizada para tratar a diabetes tipo 2
- ebastina – um anti-histamínico utilizado para tratar a rinite alérgica e a rinoconjuntivite sazonais e perenes



- everolimus, ibrutinib – utilizados para tratar determinados cancros
- naloxegol – utilizado para tratar a prisão de ventre

### **Gravidez e amamentação**

TUKYSA pode ter efeitos nefastos nos fetos quando é tomado por mulheres grávidas. O seu médico irá pedir um teste de gravidez antes de começar a tomar TUKYSA.

- Se está **grávida**, se **pensa estar grávida** ou **planeia engravidar**, **consulte o seu médico** antes de tomar este medicamento. O médico irá ponderar o potencial benefício para si contra o risco para o feto.
- **Utilize um método de contraceção fiável** para evitar engravidar enquanto estiver a tomar TUKYSA e durante, pelo menos, 1 semana após a última dose.
- **Se é um homem e tem uma parceira sexual que pode engravidar, utilize um método de contraceção fiável** para evitar uma gravidez enquanto estiver a tomar TUKYSA e durante, pelo menos, 1 semana após a última dose.
- Se **engravidar** durante o tratamento com TUKYSA, **informe o seu médico**. O médico irá avaliar o potencial benefício para si de continuar com este medicamento e o risco para o feto.

Desconhece-se se TUKYSA passa para o leite materno.

- Se está a **amamentar** ou **planeia amamentar**, **consulte o seu médico** antes de tomar este medicamento. Não deve amamentar durante o tratamento com TUKYSA e durante, pelo menos, 1 semana após a última dose. Fale com o seu médico sobre a melhor forma de alimentar o seu bebé durante o tratamento.

**Fale com o seu médico ou farmacêutico** antes de tomar TUKYSA se tiver dúvidas.

### **Condução de veículos e utilização de máquinas**

Não é de esperar que TUKYSA afete a sua capacidade de conduzir ou utilizar máquinas. Contudo, é responsável por decidir se está capaz de conduzir uma viatura ou efetuar outras tarefas que exigem concentração adicional.

### **TUKYSA contém sódio e potássio**

Este medicamento contém 55,3 mg de sódio (principal componente do sal de cozinha/sal de mesa) em cada dose de 300 mg. Isto é equivalente a 2,75% da ingestão diária máxima de sódio recomendada na dieta para um adulto.

Este medicamento contém 60,6 mg de potássio por dose de 300 mg. Esta informação deve ser tida em consideração em doentes com função renal diminuída ou em doentes com ingestão controlada de potássio.

## **3. Como tomar TUKYSA**

Tome este medicamento exatamente como indicado pelo seu médico ou farmacêutico. Fale com o seu médico ou farmacêutico se tiver dúvidas.

### **Dosagem**

A dose recomendada é de 300 mg (dois comprimidos de 150 mg) duas vezes por dia por via oral.

O seu médico poderá alterar a sua dose de TUKYSA se tiver determinados efeitos indesejáveis. Para poder tomar uma dose mais baixa, o seu médico poderá receitar-lhe comprimidos de 50 mg.

### **Modo de administração**

TUKYSA pode ser tomado com alimentos ou entre as refeições.

- Engula os comprimidos inteiros, um a seguir ao outro.
- Tome cada dose com cerca de 12 horas de intervalo, às mesmas horas do dia.
- Não mastigue ou esmague o comprimido.
- Não tome uma dose adicional se vomitar após tomar TUKYSA, em vez disso continue com a dose programada seguinte.

### **Se tomar mais TUKYSA do que deveria**

Consulte um médico ou farmacêutico imediatamente. Se possível, mostre-lhes a embalagem.

### **Caso se tenha esquecido de tomar TUKYSA**

**Não tome uma dose a dobrar** para compensar uma dose que se esqueceu de tomar. Simplesmente, tome a dose seguinte à hora programada.

### **Se parar de tomar TUKYSA**

TUKYSA é um tratamento de longa duração e deve tomá-lo continuamente. **Não pare de tomar TUKYSA** sem falar com o seu médico.

### **Enquanto estiver a tomar TUKYSA**

- Dependendo dos efeitos indesejáveis que possa ter, o seu médico poderá recomendar a redução da dose ou a paragem temporária do tratamento.
- Durante o tratamento com TUKYSA, o seu médico irá monitorizar o funcionamento do seu fígado.

## **4. Efeitos indesejáveis possíveis**

Como todos os medicamentos, este medicamento pode causar efeitos indesejáveis, embora estes não se manifestem em todas as pessoas. Os seguintes efeitos indesejáveis podem ocorrer com este medicamento.

**Muito frequentes** (podem afetar mais de 1 em 10 pessoas):

- diarreia;
- sentir-se enjoado (náuseas);
- vômitos;
- aftas, inflamação da boca, úlceras na boca;
- problemas do fígado, que podem causar comichão, amarelecimento dos olhos ou da pele, urina escura e dor ou desconforto na zona superior direita da barriga;
- erupção na pele;
- dores nas articulações;
- perda de peso;
- hemorragia do nariz.

**Informe o seu médico ou farmacêutico** se notar quaisquer efeitos indesejáveis.

### **Comunicação de efeitos indesejáveis**

Se tiver quaisquer efeitos indesejáveis, incluindo possíveis efeitos indesejáveis não indicados neste folheto, fale com o seu médico ou farmacêutico. Também poderá comunicar efeitos indesejáveis diretamente através do sistema nacional de notificação mencionado no [Apêndice V](#).

Ao comunicar efeitos indesejáveis, estará a ajudar a fornecer mais informações sobre a segurança deste medicamento.

## 5. Como conservar TUKYSA

Manter este medicamento fora da vista e do alcance das crianças.

Não utilize este medicamento após o prazo de validade impresso no blister e na embalagem exterior. O prazo de validade corresponde ao último dia do mês indicado.

O medicamento não necessita de quaisquer precauções especiais de conservação.

Não deite fora quaisquer medicamentos na canalização ou no lixo doméstico. Pergunte ao seu farmacêutico como deitar fora os medicamentos que já não utiliza. Estas medidas ajudarão a proteger o ambiente.

## 6. Conteúdo da embalagem e outras informações

### Qual a composição de TUKYSA

A **substância ativa** é o tucatinib. Cada comprimido revestido por película contém 50 mg ou 150 mg de tucatinib.

Os outros componentes são:

- Núcleo do comprimido - copovidona, crospovidona, cloreto de sódio, cloreto de potássio, hidrogenocarbonato de sódio, sílica coloidal anidra, estearato de magnésio, celulose microcristalina (ver secção 2 “TUKYSA contém sódio e potássio”).
- Película de revestimento - álcool polivinílico, dióxido de titânio, macrogol, talco, óxido de ferro amarelo.

### Qual o aspeto de TUKYSA e conteúdo da embalagem

TUKYSA 50 mg comprimidos revestidos por película (comprimidos) são redondos, amarelos e com “TUC” gravado numa face “50” na outra face.

TUKYSA 150 mg comprimidos revestidos por película (comprimidos) são ovais, amarelos e com “TUC” gravado numa face “150” na outra face.

TUKYSA é fornecido em blisters de folha de alumínio. Cada embalagem contém:

TUKYSA 50 mg comprimidos revestidos por película

- 88 comprimidos (11 blisters de 8 comprimidos cada).

TUKYSA 150 mg comprimidos revestidos por película

- 84 comprimidos (21 blisters de 4 comprimidos cada).

É possível que não sejam comercializadas todas as apresentações.

### Titular da Autorização de Introdução no Mercado e Fabricante

Seagen B.V.

Evert van de Beekstraat 1-104

1118CL Schiphol

Países Baixos

Para quaisquer informações sobre este medicamento, queira contactar o representante local do Titular da Autorização de Introdução no Mercado:

**België/Belgique/Belgien**

Seagen B.V. (Nederland/Pays-Bas/Niederlande)  
Tél/Tel: +32 7848 27 51

**България**

Swixx Biopharma EOOD  
Тел.: +359 2 4942 480

**Česká republika**

Swixx Biopharma s.r.o.  
Tel: +420 242 434 222

**Danmark**

Seagen Denmark ApS  
Tlf: +45 89 88 83 53

**Deutschland**

Seagen Germany GmbH  
Tel: +49 893 803 6915

**Eesti**

Swixx Biopharma OÜ  
Tel: +372 640 1030

**Ελλάδα**

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

**España**

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

**France**

Seagen France SAS  
Tél: +33 184 88 80 69

**Hrvatska**

Swixx Biopharma d.o.o.  
Tel: +385 1 2078 500

**Ireland**

Seagen B.V. (Netherlands)  
Tel: +353 1903 9713

**Ísland**

Seagen B.V. (Holland)  
Sími: +354 539 0641

**Italia**

Seagen Italy S.r.l.  
Tel: (+39) 02 82952389

**Lietuva**

Swixx Biopharma UAB  
Tel: +370 5 236 9140

**Luxembourg/Luxemburg**

Seagen B.V. (Pays-Bas/Niederlande)  
Tél/Tel: +352 27 867 570

**Magyarország**

Swixx Biopharma Kft.  
Tel.: +36 1 9206 550

**Malta**

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

**Nederland**

Seagen B.V.  
Tel: +31 202 419041

**Norge**

Seagen B.V. (Nederland)  
Tlf: +45 89 88 83 53

**Österreich**

Seagen B.V. (Niederlande)  
Tel: (+43) 720 778105

**Polska**

Swixx Biopharma Sp.z o.o.  
Tel.: +48 22 460 07 20

**Portugal**

Seagen B.V. (Países Baixos)  
Tel: (+351) 211 451 261

**România**

Swixx Biopharma S.R.L.  
Tel: +40 371 530 850

**Slovenija**

Swixx Biopharma d.o.o.  
Tel: +386 1 2355 100

**Slovenská republika**

Swixx Biopharma s.r.o.  
Tel: +421 2 20833 600

**Suomi/Finland**

Seagen B.V. (Alankomaat/Nederländerna)  
Puh/Tel: +358 753 252 569

**Κύπρος**

Genesis Pharma (Cyprus) Ltd

Τηλ: +357 22 765715

**Latvija**

Swixx Biopharma SIA

Tel: +371 6 6164 750

**Sverige**

Seagen B.V. (Nederländerna)

Tel: (+46) 108 885 437

**United Kingdom (Northern Ireland)**

Seagen B.V. (Netherlands)

Tel: +44 330 818 0490

**Este folheto foi revisto pela última vez em**

Está disponível informação pormenorizada sobre este medicamento no sítio da internet da Agência Europeia de Medicamentos: <http://www.ema.europa.eu>.