

BILAGA I
PRODUKTRESUMÉ

▼ Detta läkemedel är föremål för utökad övervakning. Detta kommer att göra det möjligt att snabbt identifiera ny säkerhetsinformation. Hälso- och sjukvårdspersonal uppmanas att rapportera varje misstänkt biverkning. Se avsnitt 4.8 om hur man rapporterar biverkningar.

1. LÄKEMEDLETS NAMN

TUKYSA 50 mg filmdragerade tabletter
TUKYSA 150 mg filmdragerade tabletter

2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

TUKYSA 50 mg filmdragerade tabletter
Varje filmdragerad tablett innehåller 50 mg tukatinib.

TUKYSA 150 mg filmdragerade tabletter
Varje filmdragerad tablett innehåller 150 mg tukatinib.

Hjälpämnen med känd effekt
Varje 150 mg filmdragerad tablett innehåller 27,64 mg natrium och 30,29 mg kalium.
En 300 mg dos TUKYSA innehåller 55,3 mg natrium och 60,6 mg kalium.

För fullständig förteckning över hjälpämnen, se avsnitt 6.1.

3. LÄKEMEDELIFORM

Filmdragerad tablett (tablett).

TUKYSA 50 mg filmdragerade tabletter

Rund, gul, filmdragerad tablett, präglad med ”TUC” på en sida och ”50” på den andra sidan. 50 mg tabletten har en diameter på cirka 8 mm.

TUKYSA 150 mg filmdragerade tabletter

Oval, gul, filmdragerad tablett, präglad med ”TUC” på en sida och ”150” på den andra sidan. 150 mg tabletten är cirka 17 mm lång och 7 mm bred.

4. KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

TUKYSA, i kombination med trastuzumab och kapecitabin, är avsett för behandling av vuxna patienter med HER2-positiv, lokalt avancerad eller metastaserad bröstcancer som har fått minst 2 tidigare anti-HER2-riktade behandlingsregimer.

4.2 Dosering och administreringsätt

Behandling med TUKYSA ska inledas och ske under överinseende av en läkare med erfarenhet av behandling med läkemedel mot cancer.

Dosering

Rekommenderad dos är 300 mg tukatinib (två 150 mg-tabletter) taget två gånger dagligen, i

kombination med trastuzumab och kapecitabin i doser som beskrivs i tabell 1. För samtidigt administrerat trastuzumab och kapecitabin hänvisas till respektive produktresumé för ytterligare information. Behandlingskomponenterna kan administreras i vilken ordning som helst.

Tabell 1: Rekommenderad dosering

Behandling	Dos	Behandlingsdagar	Val av tidpunkt i förhållande till födointag
Tukatinib	300 mg oralt två gånger dagligen	Kontinuerligt	Med eller utan en måltid
Kapecitabin	1000 mg/m ² oralt två gånger dagligen	Dag 1 till 14 var 21:a dag	Inom 30 minuter efter en måltid
Trastuzumab Intravenös dosering Initial dos Efterföljande doser ELLER Subkutan dosering	8 mg/kg intravenöst 6 mg/kg intravenöst 600 mg subkutan	Dag 1 Var 21:a dag Var 21:a dag	Ej relevant

Behandling med TUKYSA ska fortsätta fram till sjukdomsprogress eller oacceptabel toxicitet.

Glömd dos

Om en dos glöms ska patienten ta nästa dos vid ordinarie doseringstillfälle.

Dosändring

Rekommenderade dosändringar för tukatinib hos patienter med biverkningar (se avsnitt 4.8) anges i tabell 2 och 3. Hänvisa till produktresumén för samtidigt administrerat trastuzumab och kapecitabin för dosändringar vid toxiciteter som misstänks vara orsakade av dessa behandlingar.

Tabell 2: Rekommenderade dosminskningar av tukatinib vid biverkningar

Dosnivå	Tukatinibdos
Rekommenderad startdos	300 mg två gånger dagligen
Första dosminskningen	250 mg två gånger dagligen
Andra dosminskningen	200 mg två gånger dagligen
Tredje dosminskningen	150 mg två gånger dagligen ¹

1. TUKYSA ska sättas ut permanent hos patienter som inte tolererar 150 mg oralt två gånger dagligen.

Tabell 3: Rekommenderade dosändringar av tukatinib vid biverkningar

Biverkning	Svårighetsgrad ¹	Dosändring av tukatinib
Diarré	Grad 1 och 2	Ingen dosändring krävs.
	Grad 3 utan behandling med antidiarroika	Sätt in eller intensifiera lämplig medicinsk behandling. Gör uppehåll med tukatinib tills återhämtning till $\leq$ grad 1, återuppta sedan tukatinib vid samma dosnivå.
	Grad 3 med behandling med antidiarroika	Sätt in eller intensifiera lämplig medicinsk behandling. Gör uppehåll med tukatinib tills återhämtning till $\leq$ grad 1, återuppta sedan behandling med tukatinib vid den närmast lägre dosnivån.
	Grad 4	Sätt ut tukatinib permanent.
Förhöjt ALAT, ASAT eller totalt bilirubin ²	Grad 1 bilirubin ($> \text{ULN}$ till $1,5 \times \text{ULN}$)	Ingen dosändring krävs.
	Grad 2 bilirubin ($> 1,5$ till $3 \times \text{ULN}$)	Gör uppehåll med tukatinib tills återhämtning till $\leq$ grad 1, återuppta sedan behandling med tukatinib vid samma dosnivå.
	Grad 3 ALAT eller ASAT (> 5 till $20 \times \text{ULN}$) ELLER Grad 3 bilirubin (> 3 till $10 \times \text{ULN}$)	Gör uppehåll med tukatinib tills återhämtning till $\leq$ grad 1, återuppta sedan behandling med tukatinib vid den närmast lägre dosnivån.
	Grad 4 ALAT eller ASAT ($> 20 \times \text{ULN}$) ELLER Grad 4 bilirubin ($> 10 \times \text{ULN}$)	Sätt ut tukatinib permanent.
	ALAT eller ASAT $> 3 \times \text{ULN}$ OCH Bilirubin $> 2 \times \text{ULN}$	Sätt ut tukatinib permanent.
Andra biverkningar	Grad 1 och 2	Ingen dosändring krävs.
	Grad 3	Gör uppehåll med tukatinib tills återhämtning till $\leq$ grad 1, återuppta sedan tukatinib vid den närmast lägre dosnivån.
	Grad 4	Sätt ut tukatinib permanent.

1. Grader baserade på National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events Version 4.03.

2. Förkortningar: ULN = övre normalgräns; ALAT = alaninaminotransferas; ASAT = aspartataminotransferas.

Samtidig administrering med CYP2C8-hämmare

Samtidig användning av starka CYP2C8-hämmare ska undvikas. Om samtidig användning med en stark CYP2C8-hämmare inte kan undvikas, ska startdosen för tukatinib minskas till 100 mg oralt två

gångar dagligen. Efter utsättning av den starka CYP2C8-hämmaren i 3 elimineringshalveringstider, ska tukatinib återupptas i den dos som användes innan hämmaren sattes in (se avsnitt 4.4 och 4.5). Övervakning av TUKYSA-toxicitet ska utökas vid administrering med måttliga CYP2C8-hämmare.

Särskilda populationer

Äldre

Ingen dosjustering är nödvändig för patienter ≥ 65 år (se avsnitt 5.2). Tukatinib har inte undersökts hos patienter över 80 år.

Nedsatt njurfunktion

Ingen dosjustering är nödvändig för patienter med lätt, måttligt eller svårt nedsatt njurfunktion (se avsnitt 5.2).

Nedsatt leverfunktion

Ingen dosjustering är nödvändig för patienter med lätt eller måttligt nedsatt leverfunktion (se avsnitt 5.2). För patienter med svårt nedsatt leverfunktion (Child-Pugh C) rekommenderas en minskad startdos på 200 mg oralt två gånger dagligen.

Pediatrisk population

Säkerhet och effekt för TUKYSA för pediatriska patienter har inte fastställts. Inga data finns tillgängliga.

Administreringssätt

TUKYSA är avsett för oral användning. Tabletterna ska sväljas hela och ska inte tuggas, krossas eller delas före nedsväljning (se avsnitt 5.2).

TUKYSA ska tas med cirka 12 timmars mellanrum, vid samma tidpunkt varje dag, med eller utan måltid. TUKYSA kan tas vid samma tillfälle som kapecitabin.

4.3 Kontraindikationer

Överkänslighet mot den aktiva substansen eller mot något hjälpämne som anges i avsnitt 6.1.

4.4 Varningar och försiktighet

Laboratorietester

Förhöjt ALAT, ASAT och bilirubin

Förhöjt ALAT, ASAT och bilirubin har rapporterats under behandling med tukatinib (se avsnitt 4.8). ALAT-, ASAT- och totala bilirubinvärden ska kontrolleras var tredje vecka eller enligt klinisk indikation. Baserat på biverkningens svårighetsgrad, ska behandlingen med tukatinib avbrytas, dosen sedan minskas eller sättas ut permanent (se avsnitt 4.2).

Förhöjt kreatinin utan nedsatt njurfunktion

Förhöjt kreatinin (30 % genomsnittlig ökning) har observerats hos patienter behandlade med tukatinib beroende på hämning av renal tubulär transport av kreatinin utan någon inverkan på glomerulär funktion (se avsnitt 4.8). Alternativa markörer, såsom BUN, cystatin C eller beräknad GFR, som inte är baserade på kreatinin kan övervägas för att fastställa om njurfunktionen är nedsatt.

Diarré

Diarré, inklusive svåra episoder med exempelvis uttorkning, hypotoni, akut njurskada och dödsfall, har rapporterats under behandling med tukatinib (se avsnitt 4.8). Vid diarré ska antidiarroika administreras enligt klinisk indikation. Vid diarré av grad ≥ 3 ska behandlingen med tukatinib avbrytas, dosen sedan minskas eller sättas ut permanent (se avsnitt 4.2). Medicinsk behandling ska sättas in

skyndsamt även i händelse av ihållande diarré av grad 2 samtidigt med illamående och/eller kräkningar av grad ≥ 2 . Diagnostiska tester ska utföras enligt klinisk indikation för att utesluta infektiösa orsaker till diarré av grad 3 eller 4 eller diarré av alla grader med komplicerande faktorer (uttorkning, feber, neutropeni).

Embryofetal toxicitet

Baserat på resultat från djurstudier och dess verkningsmekanism kan tukatinib orsaka skadliga effekter på fostret om det ges till en gravid kvinna. I reproduktionsstudier på djur orsakade administrering av tukatinib till dräktiga kaniner under organogenesen fosterskador vid maternell exponering liknande klinisk exponering vid rekommenderad dos.

Gravida kvinnor ska informeras om den potentiella risken för ett foster. Fertila kvinnor ska uppmanas att använda en effektiv preventivmetod under behandlingen och i minst 1 vecka efter den sista dosen (se avsnitt 4.6). Även manliga patienter med kvinnlig fertil partner ska uppmanas att använda en effektiv preventivmetod under behandlingen och upp till minst 1 vecka efter den sista dosen.

Känsliga CYP3A-substrat

Tukatinib är en stark CYP3A-hämmare. Därmed kan tukatinib eventuellt interagera med läkemedel som metaboliseras av CYP3A, vilket kan leda till ökade plasmakoncentrationer av det andra läkemedlet (se avsnitt 4.5). När tukatinib används tillsammans med andra läkemedel ska produktresumén för det andra läkemedlet konsulteras för rekommendationer gällande samtidig administrering med CYP3A-hämmare. Samtidig behandling med tukatinib och CYP3A-substrat vid minimala koncentrationsändringar kan leda till allvarliga eller livshotande biverkningar och ska undvikas. Om samtidig användning inte kan undvikas, ska CYP3A-substratdosen minskas i enlighet med det samtidiga läkemedlets produktresumé.

P-gp-substrat

Samtidig användning av tukatinib och ett P-gp-substrat resulterade i ökade plasmakoncentrationer av P-gp-substrat, vilket kan öka toxiciteten förknippad med ett P-gp-substrat. Dosminskning av P-gp-substrat (inklusive känsliga intestinala substrat såsom dabigatran) ska övervägas i enlighet med det samtidiga läkemedlets produktresumé och P-gp-substrat ska administreras med försiktighet vid minimala koncentrationsändringar då det kan orsaka allvarlig eller livshotande toxicitet.

Starka CYP3A-/måttliga CYP2C8-inducerare

Samtidig administrering av starka CYP3A- eller måttliga CYP2C8-inducerare resulterade i sänkta tukatinibkoncentrationer, vilket kan ge lägre tukatinibaktivitet. Samtidig användning av starka CYP3A-inducerare eller måttliga CYP2C8-inducerare ska undvikas.

Starka/måttliga CYP2C8-hämmare

Samtidig användning av tukatinib och en stark CYP2C8-hämmare resulterade i ökade tukatinibkoncentrationer, vilket kan öka risken för tukatinibtoxicitet. Samtidig användning av starka CYP2C8-hämmare ska undvikas (se avsnitt 4.2).

Det finns inte några kliniska data om inverkan av samtidig användning av måttliga CYP2C8-hämmare på tukatinibkoncentrationer. Övervakning av tukatinibtoxicitet ska utökas med måttliga CYP2C8-hämmare.

Information om hjälpämnen

Detta läkemedel innehåller 55,3 mg natrium per 300 mg dos. Detta motsvarar 2,75 % av högsta rekommenderat dagligt intag av natrium för vuxna.

Detta läkemedel innehåller 60,6 mg kalium per 300 mg dos. Detta bör beaktas av patienter med reducerad njurfunktion eller patienter som ordinerats kaliumfattig kost.

4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

Tukatinib metaboliseras främst av CYP2C8. Tukatinib är en metabolismbaserad inaktivator av CYP3A och hämmar renala transportörer av metformin och kreatinin. Tukatinib är ett substrat för P-gp.

Effekter av andra läkemedel på tukatinib

CYP3A-/CYP2C8-inducerare

I en klinisk läkemedelsinteraktionsstudie visades att samtidig administrering av en 300 mg engångsdos tukatinib och rifampicin (en stark CYP3A- och en måttlig CYP2C8-inducerare) resulterade i minskade tukatinibkoncentrationer (0,6 gånger $C_{\max}$ [90 % KI: 0,5; 0,8] och 0,5 gånger AUC [90 % KI: 0,4; 0,6]). Samtidig administrering av tukatinib och starka CYP3A- eller måttliga CYP2C8-inducerare såsom rifampicin, fenytoin, johannesört eller karbamazepin ska undvikas eftersom detta kan resultera i lägre tukatinibaktivitet (se avsnitt 4.4).

CYP2C8-hämmare

I en klinisk läkemedelsinteraktionsstudie visades att samtidig administrering av en engångsdos på 300 mg tukatinib och gemfibrozil (en stark CYP2C8-hämmare) resulterade i ökade tukatinibkoncentrationer (1,6 gånger $C_{\max}$ [90 % KI: 1,5; 1,8] och 3,0 gånger AUC [90 % KI: 2,7; 3,5]). Samtidig administrering av tukatinib och starka CYP2C8-hämmare såsom gemfibrozil ska undvikas eftersom detta kan resultera i en ökad risk för tukatinibtoxicitet (se avsnitt 4.4).

CYP3A-hämmare

I en klinisk läkemedelsinteraktionsstudie visades att samtidig administrering av en engångsdos på 300 mg tukatinib och itraconazol (en stark CYP3A-hämmare) resulterade i ökade tukatinibkoncentrationer (1,3 gånger $C_{\max}$ [90 % KI: 1,2; 1,4] och 1,3 gånger AUC [90 % KI: 1,3; 1,4]). Ingen dosjustering är nödvändig.

Protonpumphämmare

Baserat på kliniska läkemedelsinteraktionsstudier genomförda med tukatinib, observerades inga läkemedelsinteraktioner när tukatinib används i kombination med omeprazol (en protonpumphämmare). Ingen dosjustering är nödvändig.

Effekter av tukatinib på andra läkemedel

CYP3A-substrat

Tukatinib är en stark CYP3A-hämmare. I en klinisk läkemedelsinteraktionsstudie visades att samtidig administrering av tukatinib och midazolam (ett känsligt CYP3A-substrat) resulterade i ökade midazolamkoncentrationer (3,0 gånger $C_{\max}$ [90 % KI: 2,6; 3,4] och 5,7 gånger AUC [90 % KI: 5,0; 6,5]). Samtidig administrering av tukatinib och känsliga CYP3A-substrat alfentanil, avanafil, buspiron, darifenacin, darunavir, ebastin, everolimus, ibrutinib, lomitapid, lovastatin, midazolam, naloxegol, sakvinavir, simvastatin, sirolimus, takrolimus, tipranavir, triazolam, och vardenafil kan öka deras systemiska exponering, vilket kan öka toxiciteten förknippad med ett CYP3A-substrat. Samtidig behandling med tukatinib och CYP3A-substrat vid minimala koncentrationsändringar kan leda till allvarliga eller livshotande toxiciteter och ska undvikas. Om samtidig användning inte kan undvikas, ska CYP3A-substratdosen minskas i enlighet med det samtidiga läkemedlets produktresumé.

P-gp-substrat

I en klinisk läkemedelsinteraktionsstudie visades att samtidig administrering av tukatinib och digoxin (ett känsligt P-gp-substrat) resulterade i ökade digoxinkoncentrationer (2,4 gånger $C_{\max}$ [90 % KI: 1,9; 2,9] och 1,5 gånger AUC [90 % KI: 1,3; 1,7]). Samtidig användning av tukatinib och ett P-gp-substrat kan resultera i ökade plasmakoncentrationer av P-gp-substratet, vilket kan öka toxiciteten förknippad med P-gp-substratet. Dosminskning av P-gp-substrat (inklusive känsliga intestinala substrat såsom dabigatran) ska övervägas i enlighet med det samtidiga läkemedlets produktresumé och

P-gp-substrat ska administreras med försiktighet vid minimala koncentrationsändringar då det kan orsaka allvarliga eller livshotande toxiciteter (se avsnitt 4.4).

CYP2C8-substrat

I en klinisk läkemedelsinteraktionsstudie visades att samtidig administrering av tukatinib och repaglinid (ett CYP2C8-substrat) resulterade i ökade repaglinidkoncentrationer (1,7 gånger $C_{\max}$ [90 % KI: 1,4; 2,1] och 1,7 gånger AUC [90 % KI: 1,5; 1,9]). Ingen dosjustering är nödvändig.

MATE1/2K-substrat

I en klinisk läkemedelsinteraktionsstudie visades att samtidig administrering av tukatinib och metformin (ett MATE1/2K-substrat) resulterade i ökade metforminkoncentrationer (1,1 gånger $C_{\max}$ [90 % KI: 1,0; 1,2] och 1,4 gånger AUC [90 % KI: 1,2; 1,5]). Tukatinib minskade renal clearance av metformin utan någon effekt på glomerulär filtrationshastighet (GFR) mätt som iohexolclearance och serumcystatin C. Ingen dosjustering är nödvändig.

CYP2C9-substrat

Baserat på kliniska läkemedelsinteraktionsstudier genomförda med tukatinib, observerades inga läkemedelsinteraktioner när tukatinib används i kombination med tolbutamid (ett känsligt CYP2C9-substrat). Ingen dosjustering är nödvändig.

4.6 Fertilitet, graviditet och amning

Fertila kvinnor/Preventivmedel hos män och kvinnor

Baserat på resultat från djurstudier kan tukatinib ha skadliga farmakologiska effekter under graviditet och/eller på fostret/det nyfödda barnet. Fertila kvinnor ska rådas att undvika att bli gravida och att använda effektiv preventivmetod under behandlingen och upp till minst 1 vecka efter avslutad behandling. Även manliga patienter med kvinnlig fertil partner ska rådas att använda effektiv preventivmetod under behandlingen och upp till minst 1 vecka efter avslutad behandling (se avsnitt 4.4).

Läs även avsnitt 4.6 i produktresumén för trastuzumab och kapecitabin.

Graviditet

Det finns inga data från användning av tukatinib i gravida kvinnor. Djuurstudier har visat reproduktionstoxikologiska effekter (se avsnitt 5.3). TUKYSA ska användas under graviditet endast då tillståndet kräver att det är absolut nödvändigt att kvinnan behandlas med tukatinib. Graviditetsstatus hos fertila kvinnor ska verifieras innan behandling med tukatinib inleds. Om patienten blir gravid under behandling, måste den potentiella risken för fostret/det nyfödda barnet förklaras för patienten.

Amning

Det är okänt om tukatinib/metaboliter utsöndras i bröstmjölk. En risk för det nyfödda barnet/spädbarnet kan inte uteslutas. Amning ska avbrytas under behandling med TUKYSA. Amning kan återupptas 1 vecka efter avslutad behandling.

Fertilitet

Inga fertilitetsstudier på män eller kvinnor har utförts. Baserat på resultat från djurstudier kan tukatinib orsaka nedsatt fertilitet hos fertila kvinnor (se avsnitt 5.3).

4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

TUKYSA har ingen eller försumbar effekt på förmågan att framföra fordon och använda maskiner. Patientens kliniska status ska övervägas vid bedömning av patientens förmåga att utföra uppgifter som kräver omdömesförmåga eller motoriska eller kognitiva färdigheter.

4.8 Biverkningar

Sammanfattning av säkerhetsprofilen

De vanligast rapporterade biverkningarna av grad 3 och 4 ($\geq 5\%$) under behandling är diarré (13 %), förhöjt ALAT (6 %) och förhöjt ASAT (5 %).

Allvarliga biverkningar förekom hos 29 % av patienterna behandlade med tukatinib och omfattar diarré (4 %), kräkningar (3 %) och illamående (2 %).

Biverkningar som ledde till utsättning av TUKYSA förekom hos 6 % av patienterna; den vanligaste biverkningen som ledde till utsättning var diarré (1 %) och förhöjt ALAT (1 %). Biverkningar som ledde till dosminskning av TUKYSA förekom hos 23 % av patienterna; de vanligaste biverkningarna som ledde till dosminskning var diarré (6 %), förhöjt ALAT (5 %) och förhöjt ASAT (4 %).

Lista över biverkningar i tabellform

Uppgifterna som sammanfattas i detta avsnitt återspeglar exponeringen av TUKYSA hos 431 patienter med lokalt avancerad inoperabel eller metastaserad HER2-positiv bröstcancer, som fick TUKYSA i kombination med trastuzumab och kapecitabin i studien HER2CLIMB eller ONT-380-005 (se avsnitt 5.1). Mediandurationen för exponering för TUKYSA i dessa studier var 7,4 månader (intervall $< 0,1$; 43,6).

Biverkningarna som observerades under behandlingen listas i detta avsnitt enligt frekvenskategori. Frekvenskategorierna definieras enligt följande: mycket vanliga ($\geq 1/10$), vanliga ($\geq 1/100$, $< 1/10$), mindre vanliga ($\geq 1/1\,000$, $< 1/100$), sällsynta ($\geq 1/10\,000$, $1/1\,000$), mycket sällsynta ($< 1/10\,000$), ingen känd frekvens (kan inte beräknas från tillgängliga data).

Tabell 4. Biverkningar

Organsystem	Frekvens	Biverkning
Andningsvägar, bröstorg och mediastinum	Mycket vanliga	Näsblödning
Magtarmkanalen	Mycket vanliga	Diarré, illamående, kräkningar, stomatit ¹
Hud och subkutan vävnad	Mycket vanliga	Hudutslag ²
Muskuloskeletala systemet och bindväv	Mycket vanliga	Artralgi
Undersökningar	Mycket vanliga	Förhöjt ASAT, förhöjt ALAT, förhöjt bilirubin ³ , viktökning

1. Stomatit omfattar stomatit, orofaryngeal smärta, oral ulceration, oral smärta, sår på läpparna, tungsmärta, blåsor på tungan, blåsor på läpparna, oral dysestesi, sår på tungan, aftöst sår.
2. Hudutslag omfattar makulopapulöst utslag, hudutslag, akneiform dermatit, erytem, makulära utslag, papulösa utslag, pustulösa utslag, kliande utslag, erytematösa utslag, fjällande hud, nässelutslag, allergisk dermatit, palmarerytem, plantarerytem och hudtoxicitet.
3. Förhöjt bilirubin i blodet omfattar även hyperbilirubinemi.

Beskrivning av utvalda biverkningar

Förhöjt ALAT, ASAT eller bilirubin

I HER2CLIMB förekom förhöjt ALAT, ASAT eller bilirubin hos 41 % av patienterna som behandlats med tukatinib i kombination med trastuzumab och kapecitabin. Händelser av grad 3 och högre förekom hos 9 % av patienterna. Förhöjt ALAT, ASAT eller bilirubin ledde till dosminskning hos 9 % av patienterna och utsättning av behandling hos 1,5 % av patienterna. Mediantid till debut av förhöjt ALAT, ASAT eller bilirubin av någon grad var 37 dagar; 84 % av händelser gick tillbaka, med en mediantid till resolution på 22 dagar. Övervakning och dosändring (inklusive utsättning av behandling) ska övervägas (se avsnitt 4.4).

Diarré

I HER2CLIMB förekom diarré hos 82 % av patienterna som behandlats med tukatinib i kombination med kapecitabin och trastuzumab. Diarré av grad 3 och högre förekom hos 13 % av patienterna. Två patienter som utvecklade diarré av grad 4 avled senare, med diarré som en bidragande dödsorsak. Diarré ledde till dosminskning hos 6 % av patienterna och utsättning av behandling hos 1 % av patienterna. Mediantid till debut av diarré av någon grad var 12 dagar; 81 % av fall av diarré gick tillbaka, med en mediantid till resolution på 8 dagar. Profylaktisk användning av antidiarroika var inte nödvändig. Antidiarroiska läkemedel användes i mindre än hälften av behandlingscyklerna i vilka diarré hade rapporterats. Medianduration för användning av antidiarroika var 3 dagar per cykel (se avsnitt 4.4).

Förhöjt kreatinin utan nedsatt njurfunktion

Förhöjt kreatinin har observerats hos patienter behandlade med tukatinib beroende på hämning av renal tubulär transport av kreatinin utan någon inverkan på glomerulär funktion. I kliniska studier förekom ökning i serumkreatinin (30 % genomsnittlig ökning) i den första cykeln med tukatinib. Nivåer förblev förhöjda men stabila under behandlingen och gick tillbaka när behandlingen sattes ut.

Särskilda populationer

Äldre

I studien HER2CLIMB var 82 patienter som fick tukatinib ≥ 65 år, av vilka 8 patienter var ≥ 75 år. Förekomsten av allvarliga biverkningar var 34 % hos patienter ≥ 65 år jämfört med 28 % hos patienter < 65 år. Antalet patienter ≥ 75 år var för lågt för att kunna bedöma skillnader i säkerhet.

Rapportering av misstänkta biverkningar

Det är viktigt att rapportera misstänkta biverkningar efter att läkemedlet godkänts. Det gör det möjligt att kontinuerligt övervaka läkemedlets nytta-riskförhållande. Hälso- och sjukvårdspersonal uppmanas att rapportera varje misstänkt biverkning via [det nationella rapporteringssystemet listat i bilaga V](#).

4.9 Överdoser

Det finns ingen specifik antidot och nyttan av hemodialys vid behandling av tukatiniböverdosering är okänd. I händelse av en överdosering, ska behandling med tukatinib avbrytas och allmänna understödande åtgärder sättas in.

5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiska egenskaper

Farmakoterapeutisk grupp: antineoplastiska medel, proteinkinashämmare, ATC-kod: L01EH03

Verkningsmekanism

Tukatinib är en reversibel, stark och selektiv tyrosinkinashämmare av HER2. I analyser av cellulär signalering är tukatinib > 1000 gånger mer selektiv för HER2 jämfört med epidermal tillväxtfaktorreceptor. *In vitro* hämmar tukatinib fosforylering av HER2 och HER3, vilket resulterar i hämning av nedströms cellsignalering och cellproliferation, och omfattar celldöd i HER2-drivna tumörceller. *In vivo*, hämmar tukatinib tillväxt av HER2-drivna tumörer och kombinationen av tukatinib och trastuzumab visade förstärkt anti-tumöraktivitet *in vitro* och *in vivo* jämfört med båda läkemedlen i monoterapi.

Farmakodynamisk effekt

Hjärtelektrofysiologi

Multipla doser av tukatinib 300 mg två gånger dagligen hade inte någon effekt på QTc-intervallet i en

TQT-studie hos friska försökspersoner.

Klinisk effekt och säkerhet

Effekten av tukatinib i kombination med trastuzumab och kapecitabin utvärderades i en randomiserad, dubbelblind, placebokontrollerad, global studie med aktivt jämförelseläkemedel (HER2CLIMB). Inskrivna patienter hade lokalt avancerad inoperabel eller metastaserad HER2-positiv bröstcancer, med eller utan hjärnmetastaser, och hade fått tidigare behandling med trastuzumab, pertuzumab och trastuzumab emtansin (T-DM1) var för sig eller i kombination i form av neoadjuvant, adjuvant eller metastatisk behandling. Överuttryck eller amplifiering av HER2 bekräftades med analys på centralt laboratorium.

Patienter med hjärnmetastaser, inklusive dem med obehandlad eller tilltagande lesioner, var kvalificerade att skriva in sig förutsatt att de var neurologiskt stabila och inte behövde omedelbart hjärnstrålbehandling eller hjärnkirurgi. Patienter som behövde lokal intervention kunde få lokal behandling och därefter skrivas in. Studien omfattade patienter med obehandlade hjärnmetastaser samt patienter med behandlade hjärnmetastaser som antingen varit stabila eller som tilltagit sedan den senaste strålbehandlingen av hjärnan eller kirurgin. Patienter uteslöts från studien om de fick systemiska kortikosteroider (totalt ≥ 2 mg dagligen av dexametason eller motsvarande) för kontroll av symtom från CNS-metastaser < 28 dagar före den första dosen av studiebehandlingen exkluderades från studien. Studien exkluderade även patienter med leptomeningeal sjukdom. Patienter som tidigare behandlats med HER2-tyrosinkinashämmare exkluderades, med undantag för patienter som fick lapatinib i ≤ 21 dagar och uteslöts av andra orsaker än sjukdomsprogress eller allvarlig toxicitet. Endokrin behandling tilläts inte som samtidig behandling för patienter med hormonreceptorpositiva tumörer, med undantag för gonadotropinfrisättande hormonagonister som används för ovariell suppression hos premenopausala kvinnor.

Totalt randomiserades 612 patienter i förhållandet 2:1 till att få tukatinib i kombination med trastuzumab och kapecitabin (N = 410) eller placebo i kombination med trastuzumab och kapecitabin (N = 202). Randomisering stratifierades efter befintlig eller tidigare hjärnmetastaser (ja eller nej), funktionsstatus enligt Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) (0 eller 1) och region (USA, Kanada eller resten av världen).

Patientdemografin var balanserad mellan behandlingsgrupperna. Medianåldern var 54 år (intervall, 25 till 82); 116 (19 %) patienter var 65 år eller äldre. 444 patienter var vita (73 %) och 607 var kvinnor (99 %). 314 patienter (51 %) hade en ECOG-funktionsstatus på 1 och 298 patienter (49 %) hade en ECOG-funktionsstatus på 0. Sextio procent hade östrogenreceptorpositiv och/eller progesteronreceptorpositiv sjukdom. Fyrtioåtta procent av patienterna hade befintliga eller tidigare hjärnmetastaser; av dessa hade 23 % obehandlade hjärnmetastaser, 40 % hade behandlade med stabila hjärnmetastaser och 37 % hade behandlade men radiografiskt progredierande hjärnmetastaser. Därtill hade 49 % av patienterna lungmetastaser, 35 % hade levermetastaser och 14 % hade hudmetastaser. Patienterna hade fått i median 4 (intervall: 2 till 17) tidigare systemiska behandlingslinjer och i median 3 (intervall: 1 till 14) tidigare systemiska behandlingslinjer mot metastaserad sjukdom. Alla patienter hade tidigare fått trastuzumab-baserade behandlingar och trastuzumabemtanzin, och alla utom två patienter hade tidigare fått pertuzumab-baserad behandling.

Tukatinib eller placebo, 300 mg oralt två gånger dagligen administrerades tills sjukdomsprogress eller oacceptabel toxicitet. Trastuzumab administrerades intravenöst som en laddningsdos på 8 mg/kg dag 1 i cykel 1, följt av en underhållsdos på 6 mg/kg dag 1 i varje efterföljande 21-dagarscykel. Ett alternativt behandlingsalternativ för trastuzumab var en fast dos på 600 mg administrerat subkutant dag 1 i varje 21-dagarscykel. Kapecitabin, 1 000 mg/m² oralt två gånger dagligen, administrerades dag 1 till och med 14 varje 21-dagarscykel.

Det primära effektmåttet var progressionsfri överlevnad (PFS) bedömd genom blindad oberoende central granskning (blinded independent central review, BICR) av de första 480 randomiserade patienterna. I denna population var mediandurationen för exponering för tukatinib 7,3 månader (intervall $< 0,1$ -35,1) för patienter i gruppen som fick tukatinib + trastuzumab + kapecitabin jämfört

med 4,4 månader (intervall < 0,1-24,0) för patienter i gruppen som fick placebo + trastuzumab + kapecitabin. Liknande skillnader i exponering för trastuzumab och kapecitabin observerades. Sekundära effektmått utvärderades hos alla randomiserade patienter (N = 612) och omfattade total överlevnad (OS), PFS hos patienter med tidigare eller befintliga hjärnmetastaser (PFS_{BrainMets}) och bekräftad objektiv responsfrekvens (ORR).

Resultat för primära och huvudsakliga sekundära effektmått stämde överens med på förhand specificerade subgrupper: hormonreceptorstatus, befintliga eller tidigare hjärnmetastaser, ECOG-status samt region. PFS fastställd av prövaren stämde överens med PFS enligt bedömning av BICR.

Effektresultat från den primära analysen sammanfattas i tabell 5 samt figur 1 och 2.

Tabell 5. Effektresultat från studien HER2CLIMB (primär analys)

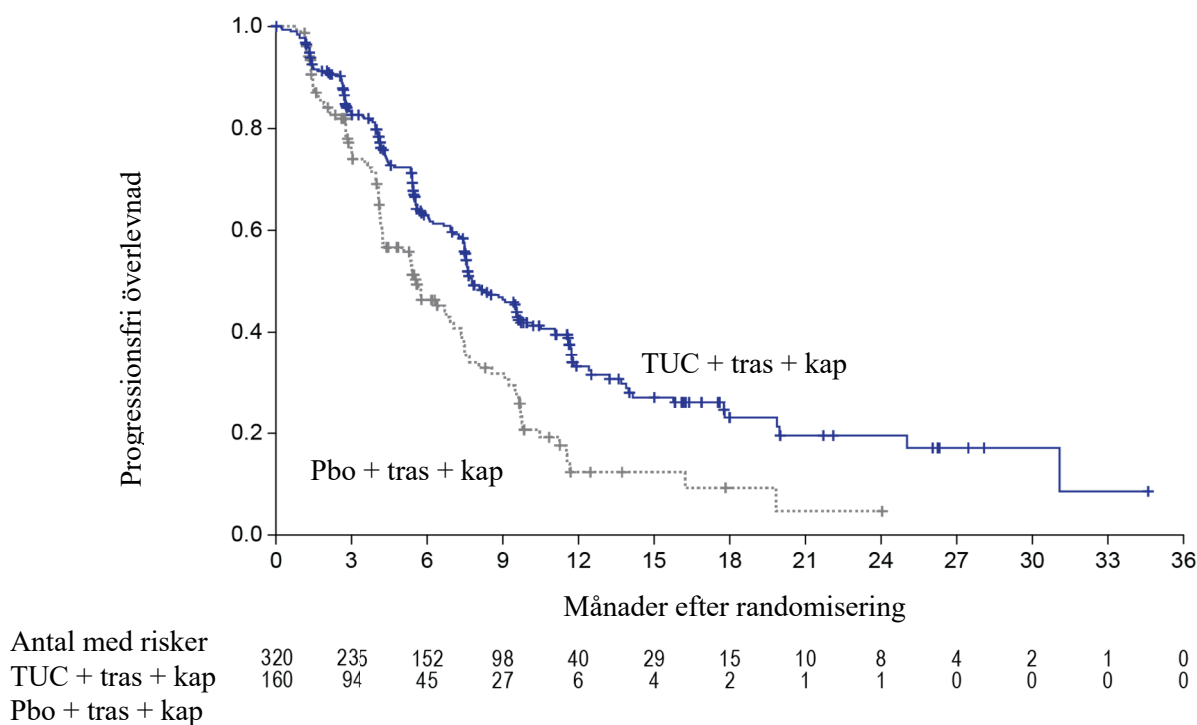
	Tukatinib + trastuzumab + kapecitabin	Placebo + trastuzumab + kapecitabin
PFS¹	N = 320	N = 160
Antal händelser (%)	178 (56)	97 (61)
Hasardkvot (95 % KI) ²	0,54 (0,42; 0,70)	
P-värde ³	< 0,00001	
Median (månader) (95 % KI)	7,8 (7,5; 9,6)	5,6 (4,2; 7,1)
OS	N = 410	N = 202
Antal dödsfall, n (%)	130 (32)	85 (42)
Hazardkvot (95 % KI) ²	0,66 (0,50 0,87)	
P-värde ³	0,00480	
Median-OS, månader (95 % KI)	21,9 (18,3; 31,0)	17,4 (13,6; 19,9)
PFS_{BrainMets}⁴	N = 198	N = 93
Antal händelser (%)	106 (53,5)	51 (54,8)
Hazardkvot (95 % KI) ²	0,48 (0,34; 0,69)	
P-värde ³	<0,00001	
Median (månader) (95 % KI)	7,6 (6,2; 9,5)	5,4 (4,1; 5,7)
Bekräftad ORR för patienter med mätbar sjukdom	N = 340	N = 171
ORR (95 % KI) ⁵	40,6 (35,3; 46,0)	22,8 (16,7; 29,8)
P-värde ⁶	0,00008	
CR (%)	3 (0,9)	2 (1,2)
PR (%)	135 (39,7)	37 (21,6)
DOR		
Median-DOR i månader (95 % KI) ⁷	8,3 (6,2; 9,7)	6,3 (5,8; 8,9)

BICR = blindad oberoende central granskning, KI = konfidensintervall, PFS = progressionsfri överlevnad, OS = total överlevnad, ORR = objektiv svarsfrekvens, CR = komplett respons, PR = partiell respons, DOR = responsduration.

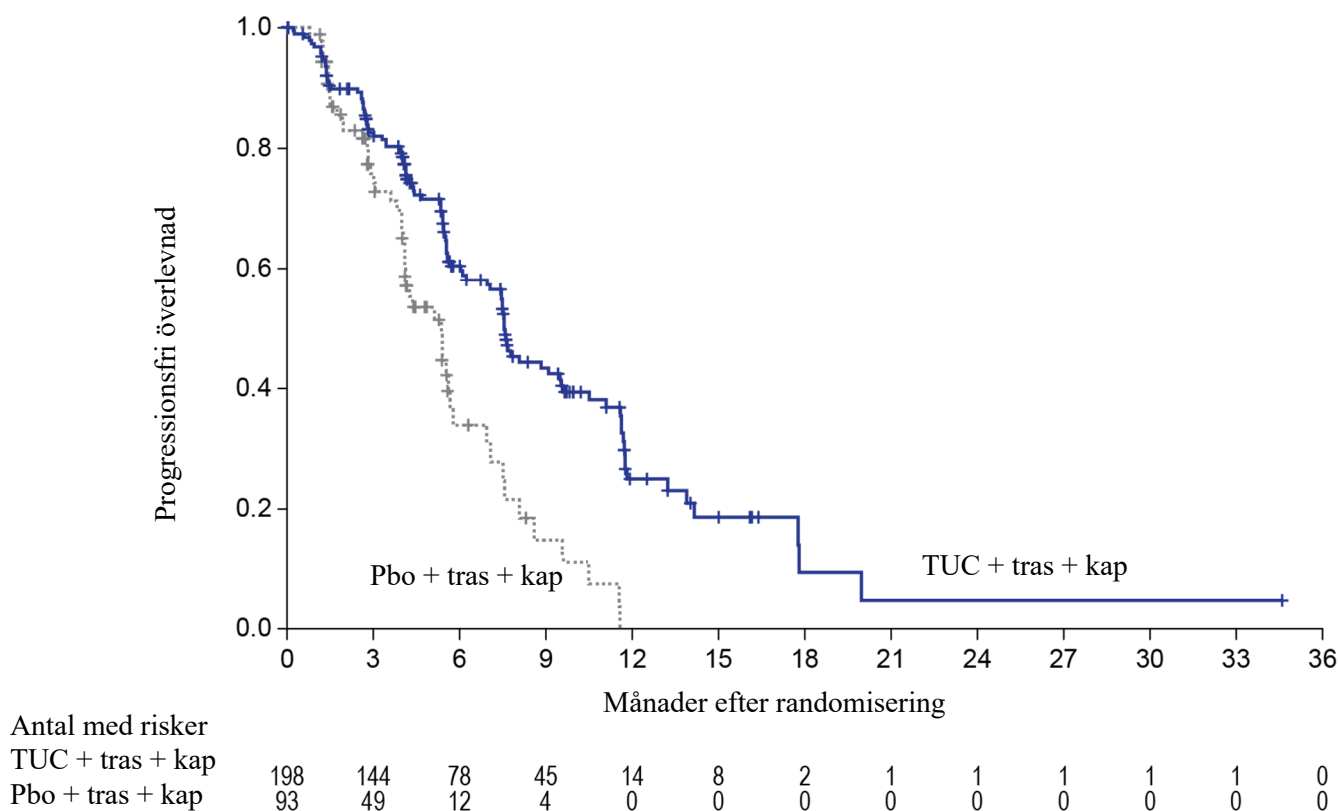
1. Primär PFS-analys genomförd för de första 480 randomiserade patienterna. PFS baserad på Kaplan-Meier-analyser.
2. Hasardkvot och 95 % konfidensintervall är baserade på stratifierad Cox regressionsmodell med justering för stratifieringsfaktorer (befintliga eller tidigare hjärnmetastaser, ECOG-status samt region i världen).
3. Tvåsidigt p-värde baserat på re-randomiseringsprocedur med justering för stratifieringsfaktorer.
4. Analys omfattar patienter med tidigare eller befintliga parenkymala hjärnmetastaser vid baslinjen, inklusive mållesioner och icke-mållesioner. Omfattar inte patienter med enbart durallesioner.
5. Tvåsidigt 95 % exakt konfidensintervall, beräknad med Clopper-Pearson-metoden.
6. Cochran-Mantel-Haenszel-test med justering för stratifieringsfaktorer (befintliga eller tidigare hjärnmetastaser, ECOG-status samt region i världen).

7. Beräknad med hjälp av den kompletterande log-log-transformationsmetoden.

Figur 1. Kaplan-Meier-kurvor för progressionsfri överlevnad (enligt BICR)



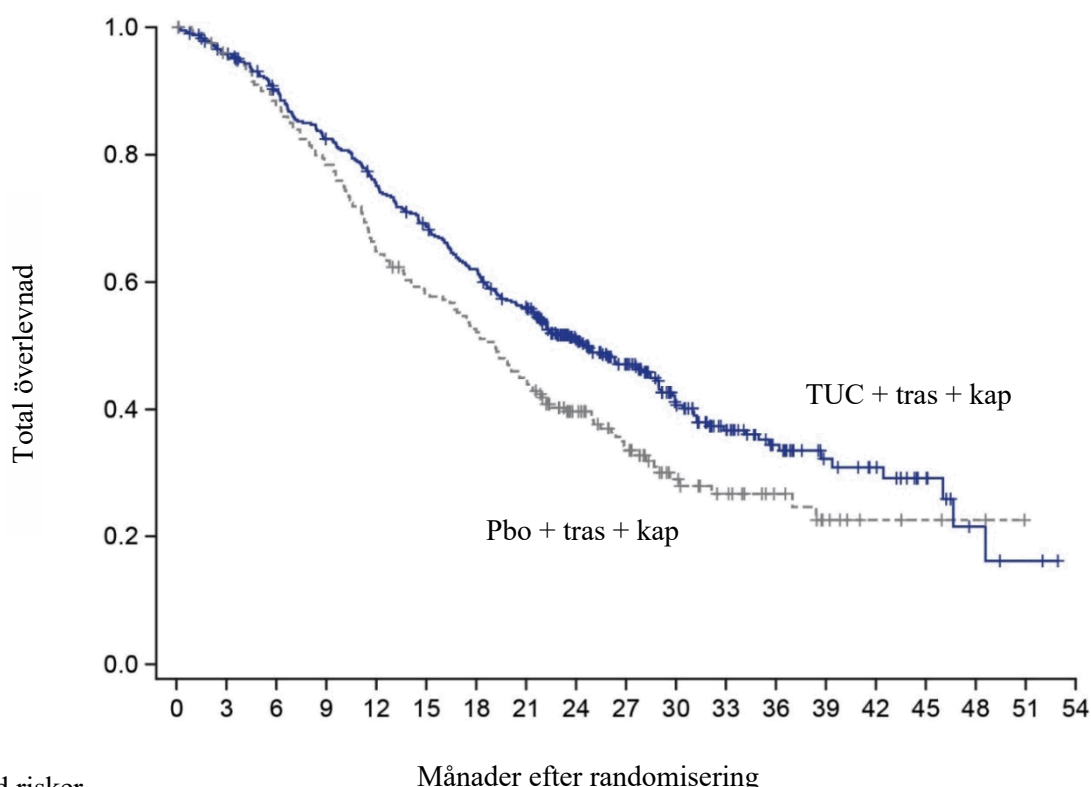
Figur 2. Kaplan Meier-kurvor för progressionsfri överlevnad (enligt BICR) hos patienter med hjärnmetastaser



Som planerat enligt protokollet utfördes den slutliga OS-analysen cirka två år efter att den sista patienten randomiserats. Analysen utfördes baserat på 370 händelser, vilket motsvarade en medianuppföljning på 29,6 månader. Median-OS var 24,7 månader (95 % KI: 21,6; 28,9) för patienter

i gruppen som fick tukatinib + trastuzumab + kapecitabin jämfört med 19,2 månader (95 % KI: 16,4; 21,4) för patienter i gruppen som fick placebo + trastuzumab + kapecitabin (hazardkvot = 0,725; 95 % KI: 0,585; 0,898). Den slutliga OS-analysen finns i figur 3.

Figur 3. Kaplan-Meier-kurvor för total överlevnad (slutlig analys)



	Månader efter randomisering																
Antal med risker																	
TUC + tras + kap	410	387	356	325	295	268	241	214	153	122	81	56	38	24	19	11	4
Pbo + tras + kap	202	191	174	156	129	114	103	87	63	47	28	21	14	8	4	3	2

Pediatrisk population

Europeiska läkemedelsmyndigheten har beviljat undantag från kravet att skicka in studieresultat för TUKYSA för alla grupper av den pediatrika populationen för maligna brösttumörer (information om pediatrik användning finns i avsnitt 4.2).

5.2 Farmakokinetiska egenskaper

Tukatinibexponering i plasma (AUC_{inf} och C_{max}) visade dosproportionella ökningar vid orala doser från 50 till 300 mg (0,17 till 1 gång den rekommenderad dosen). Tukatinib visade 1,7-faldig ackumulation för AUC och 1,5-faldig ackumulation för C_{max} efter administrering av 300 mg tukatinib två gånger dagligen i 14 dagar. Tid till steady state var cirka 4 dagar.

Absorption

Efter en oral engångsdos på 300 mg tukatinib var mediantiden till högsta plasmakoncentration cirka 2,0 timmar (intervall 1,0 till 4 timmar).

Effekter av mat

Efter administrering av en engångsdos tukatinib till 11 försökspersoner efter en fettrik måltid (cirka 58 % fett, 26 % kolhydrater och 16 % protein) ökade genomsnittlig AUC_{inf} 1,5 gånger, T_{max} ändrades från 1,5 timmar till 4,0 timmar och C_{max} var oförändrat. Effekten av föda på tukatinibs farmakokinetik var inte kliniskt betydelsefull och tukatinib kan därmed administreras utan hänsyn till födoingtag,

Distribution

Tukatinibs skenbara distributionsvolym var cirka 1 670 l hos friska försökspersoner efter en engångsdos på 300 mg. Plasmaproteinbindningen var 97,1 % vid kliniskt relevanta koncentrationer.

Metabolism

Tukatinib metaboliseras främst av CYP2C8 och i en mindre utsträckning via CYP3A och aldehydoxidas.

Interaktionsstudier in vitro

Tukatinib är ett substrat för CYP2C8 och CYP3A.

Tukatinib är en reversibel hämmare av CYP2C8 och CYP3A och en tidsberoende CYP3A-hämmare i kliniskt relevanta koncentrationer.

Tukatinib har låg potential att hämma CYP1A2, CYP2B6, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6 och UGT1A1 i kliniskt relevanta koncentrationer.

Tukatinib är ett substrat för P-gp och BCRP. Tukatinib är inte ett substrat för OAT1, OAT3, OCT1, OCT2, OATP1B1, OATP1B3, MATE1, MATE2-K och BSEP.

Tukatinib hämmar MATE1/MATE2-K-medierad transport av metformin och OCT2/MATE1-medierad transport av kreatinin. Den observerade serumkreatininökningen i kliniska studier med tukatinib beror på hämning av tubulär utsöndring av kreatinin via OCT2 och MATE1.

Eliminering

Efter en oral engångsdos på 300 mg elimineras tukatinib från plasma med ett geometriskt medelvärde för halveringstiden på cirka 8,5 timmar och skenbart clearance på 148 l/timme hos friska försökspersoner.

Utsöndring

Tukatinib elimineras i huvudsak via lever och gallvägar och genomgår inte någon väsentlig renal utsöndring. Efter en oral engångsdos på 300 mg ¹⁴C-tukatinib återfanns cirka 85,8 % av den totala radioaktivt märkta dosen i avföringen (15,9 % av den administrerade dosen var oförändrat tukatinib) och 4,1 % i urinen med ett total återfinnande på 89,9 % inom 312 timmar efter dosering. I plasma var cirka 75,6 % av radioaktiviteten i plasma oförändrad, 19 % kunde attribueras till identifierade metaboliter och cirka 5 % var oattribuerbar.

Särskilda populationer

Baserat på populationsfarmakokinetisk analys enligt demografiska egenskaper hade ålder (< 65 år (N = 211), ≥ 65 år (N = 27)), albumin (25,0 till 52,0 g/l), kreatininclearance (CL_{cr} 60 till 89 ml/min (N = 89), CL_{cr} 30 till 59 ml/min (N = 5)), kroppsvikt (40,7 till 138,0 kg) och etnisk bakgrund (vit (N = 168), svart (N = 53) eller asiatisk (N = 10)) inte någon kliniskt betydelsefull effekt på tukatinibexponering. Det finns inga data från försökspersoner med svårt nedsatt njurfunktion.

Nedsatt njurfunktion

Tukatinibs farmakokinetik har inte utvärderats i särskilda studier avseende nedsatt njurfunktion.

Nedsatt leverfunktion

Lätt (Child-Pugh A) och måttligt (Child-Pugh B) nedsatt leverfunktion hade ingen kliniskt relevant effekt på tukatinibexponering. AUC_{inf} för tukatinib ökade 1,6 gånger hos försökspersoner med svårt (Child-Pugh C) nedsatt leverfunktion jämfört med försökspersoner med normal leverfunktion. Det finns inga data på patienter med bröstcancer med svårt nedsatt leverfunktion.

5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

Studier avseende karcinogenicitet har inte utförts med tukatinib.

Tukatinib var inte klastogent eller mutagent i ett standardbatteri med genotoxicitetstester.

I toxicitetsstudier med upprepad dosering till råtta observerades minskad gulkropp/färrer gulkroppscystor, ökade interstitiella celler i äggstockarna, livmoderatrofi och vaginal slemhinneförändring vid doser på ≥ 6 mg/kg/dag administrerat två gånger dagligen, motsvarande 0,09 gånger högre än klinisk exponering baserat på AUC_{0-12} vid den rekommenderade dosen. Inga histologiska effekter observerades i manliga eller kvinnliga reproduktionsorgan hos cynomolgusapor eller i manliga reproduktionsorgan hos råtta vid doser som resulterar i exponeringar upp till 8 gånger (hos apa) eller 13 gånger (hos råtta) klinisk exponeringen vid den rekommenderade dosen baserat på AUC_{0-12} .

Embryofetala utvecklingsstudier utfördes i kanin och råtta. Hos dräktiga kaniner observerades ett ökat antal resorptioner, en minskad andel levande foster samt skeletala, visceral och yttre missbildningar hos foster vid ≥ 90 mg/kg/dag; vid denna dos motsvarar maternell exponering ungefär den kliniska exponeringen vid rekommenderad dos baserat på AUC. Hos dräktiga råttor minskade maternell kroppsvikt och kroppsviktsökning observerades vid doser på ≥ 90 mg/kg/dag. Minskad fostervikt och fördröjd benbildning observerades vid ≥ 120 mg/kg/dag; vid denna dos är maternell exponering cirka 6 gånger högre än klinisk exponering vid den rekommenderade dosen baserat på AUC.

6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER

6.1 Förteckning över hjälpämnen

Tablettkärna

Kopovidon (E1208)

Krospovidon (E1202)

Natriumklorid

Kaliumklorid (E508)

Natriumvätekarbonat (E500)

Kiseldioxid, kolloidal, vattenfri (E551)

Magnesiumstearat

Mikrokristallin cellulosa

Filmdragering

Poly(vinylalkohol) (E1203)

Titandioxid (E171)

Makrogol 4000 (E1521)

Talk (E553b)

Gul järnoxid (E172)

6.2 Inkompatibiliteter

Ej relevant

6.3 Hållbarhet

2 år.

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Inga särskilda förvaringsanvisningar.

6.5 Förpackningstyp och innehåll

oPA/Al/PVC-blistert förseglad med aluminiumfolie.

TUKYSA 50 mg filmdragerade tabletter

Varje kartong innehåller 88 filmdragerade tabletter (11 blister med 8 tabletter vardera).

TUKYSA 150 mg filmdragerade tabletter

Varje kartong innehåller 84 filmdragerade tabletter (21 blister med 4 tabletter vardera).

Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

6.6 Särskilda anvisningar för destruktion

Ej använt läkemedel och avfall ska kasseras enligt gällande anvisningar.

7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

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

8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

TUKYSA 50 mg filmdragerade tabletter: EU/1/20/1526/001
TUKYSA 150 mg filmdragerade tabletter: EU/1/20/1526/002

9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

11 februari 2021

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

Ytterligare information om detta läkemedel finns på Europeiska läkemedelsmyndighetens webbplats <https://www.ema.europa.eu>.

BILAGA II

- A. TILLVERKARE SOM ANSVARAR FÖR FRISLÄPPANDE
AV TILLVERKNINGSSATS**
- B. VILLKOR ELLER BEGRÄNSNINGAR FÖR
TILLHANDAHÅLLANDE OCH ANVÄNDNING**
- C. ÖVRIGA VILLKOR OCH KRAV FÖR GODKÄNNANDET
FÖR FÖRSÄLJNING**
- D. VILLKOR ELLER BEGRÄNSNINGAR AVSEENDE EN
SÄKER OCH EFFEKTIV ANVÄNDNING AV LÄKEMEDLET**

A. TILLVERKARE SOM ANSVARAR FÖR FRISLÄPPANDE AV TILLVERKNINGSSATS

Namn och adress till tillverkare som ansvarar för frisläppande av tillverkningsats

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

eller

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

B. VILLKOR ELLER BEGRÄNSNINGAR FÖR TILLHANDAHÅLLANDE OCH ANVÄNDNING

Läkemedel som med begränsningar lämnas ut mot recept (se bilaga I: Produktresumén, avsnitt 4.2).

C. ÖVRIGA VILLKOR OCH KRAV FÖR GODKÄNNANDET FÖR FÖRSÄLJNING

- **Periodiska säkerhetsrapporter**

Kraven för att lämna in periodiska säkerhetsrapporter för detta läkemedel anges i den förteckning över referensdatum för unionen (EURD-listan) som föreskrivs i artikel 107c.7 i direktiv 2001/83/EG och eventuella uppdateringar som finns på Europeiska läkemedelsmyndighetens webbplats.

D. VILLKOR ELLER BEGRÄNSNINGAR AVSEENDE EN SÄKER OCH EFFEKTIV ANVÄNDNING AV LÄKEMEDLET

- **Riskhanteringsplan**

Innehavaren av godkännandet för försäljning ska genomföra de erforderliga farmakovigilansaktiviteter och -åtgärder som finns beskrivna i den överenskomna riskhanteringsplanen (Risk Management Plan, RMP) som finns i modul 1.8.2 i godkännandet för försäljning samt eventuella efterföljande överenskomna uppdateringar av riskhanteringsplanen.

En uppdaterad riskhanteringsplan ska lämnas in

- på begäran av Europeiska läkemedelsmyndigheten,
- när riskhanteringssystemet ändras, särskilt efter att ny information framkommit som kan leda till betydande ändringar i läkemedlets nytta-riskprofil eller efter att en viktig milstolpe (för farmakovigilans eller riskminimering) har nåtts.

BILAGA III
MÄRKNING OCH BIPACKSEDEL

A. MÄRKNING

UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ YTTRE FÖRPACKNINGEN**KARTONG****1. LÄKEMEDLETS NAMN**

TUKYSA 50 mg filmdragerade tabletter
tukatinib

2. DEKLARATION AV AKTIV SUBSTANS

Varje filmdragerad tablett innehåller 50 mg tukatinib.

3. FÖRTECKNING ÖVER HJÄLPÄMNEN

Innehåller natrium och kalium. Läs bipacksedeln före användning.

4. LÄKEMEDELFORM OCH FÖRPACKNINGSTORLEK

Filmdragerade tabletter

88 filmdragerade tabletter.

5. ADMINISTRERINGSSÄTT OCH ADMINISTRERINGSVÄG

Läs bipacksedeln före användning.
Ska sväljas

**6. SÄRSKILD VARNING OM ATT LÄKEMEDLET MÅSTE FÖRVARAS UTOM SYN-
OCH RÄCKHÅLL FÖR BARN**

Förvaras utom syn- och räckhåll för barn.

7. ÖVRIGA SÄRSKILDA VARNINGAR OM SÅ ÄR NÖDVÄNDIGT**8. UTGÅNGSDATUM**

EXP

9. SÄRSKILDA FÖRVARINGSANVISNINGAR

Inga särskilda förvaringsanvisningar.

**10. SÄRSKILDA FÖRSIKTIGHETSÅTGÄRDER FÖR DESTRUKTION AV EJ
ANVÄNT LÄKEMEDEL OCH AVFALL I FÖREKOMMANDE FALL**

11. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING (NAMN OCH ADRESS)

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

12. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

EU/1/20/1526/001

13. TILLVERKNINGSSATSNUMMER

Lot

14. ALLMÄN KLASSIFICERING FÖR FÖRSKRIVNING**15. BRUKSANVISNING****16. INFORMATION I PUNKTSKRIFT**

TUKYSA 50 mg

17. UNIK IDENTITETSBETECKNING – TVÅDIMENSIONELL STRECKKOD

Tvådimensionell streckkod som innehåller den unika identitetsbeteckningen.

18. UNIK IDENTITETSBETECKNING – I ETT FORMAT LÄSBART FÖR MÄNSKLIGT ÖGA

PC
SN
NN

UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ BLISTER ELLER STRIPS

BLISTER

1. LÄKEMIDLETS NAMN

TUKYSA 50 mg tabletter
tukatinib

2. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

Pfizer Europe MA EEIG (som logotyp för innehavaren av godkännandet för försäljning)

3. UTGÅNGSDATUM

EXP

4. TILLVERKNINGSSATSNUMMER

Lot

5. ÖVRIGT

UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ YTTRE FÖRPACKNINGEN**KARTONG****1. LÄKEMEDLETS NAMN**

TUKYSA 150 mg filmdragerade tabletter
tukatinib

2. DEKLARATION AV AKTIV(A) SUBSTANS(ER)

Varje filmdragerad tablett innehåller 150 mg tukatinib.

3. FÖRTECKNING ÖVER HJÄLPÄMNEN

Innehåller natrium och kalium. Läs bipacksedeln före användning.

4. LÄKEMEDELFORM OCH FÖRPACKNINGSTORLEK

Filmdragerade tabletter

84 filmdragerade tabletter.

5. ADMINISTRERINGSSÄTT OCH ADMINISTRERINGSVÄG

Läs bipacksedeln före användning.
Ska sväljas

**6. SÄRSKILD VARNING OM ATT LÄKEMEDEL MÅSTE FÖRVARAS UTOM SYN-
OCH RÄCKHÅLL FÖR BARN**

Förvaras utom syn- och räckhåll för barn.

7. ÖVRIGA SÄRSKILDA VARNINGAR OM SÅ ÄR NÖDVÄNDIGT**8. UTGÅNGSDATUM**

EXP

9. SÄRSKILDA FÖRVARINGSANVISNINGAR

Inga särskilda förvaringsanvisningar.

**10. SÄRSKILDA FÖRSIKTIGHETSÅTGÄRDER FÖR DESTRUKTION AV EJ
ANVÄNT LÄKEMEDEL OCH AVFALL I FÖREKOMMANDE FALL**

11. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING (NAMN OCH ADRESS)

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

12. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

EU/1/20/1526/002

13. TILLVERKNINGSSATSNUMMER

Lot

14. ALLMÄN KLASSIFICERING FÖR FÖRSKRIVNING**15. BRUKSANVISNING****16. INFORMATION I PUNKTSKRIFT**

TUKYSA 150 mg

17. UNIK IDENTITETSBETECKNING – TVÅDIMENSIONELL STRECKKOD

Tvådimensionell streckkod som innehåller den unika identitetsbeteckningen.

18. UNIK IDENTITETSBETECKNING – I ETT FORMAT LÄSBART FÖR MÄNSKLIGT ÖGA

PC
SN
NN

UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ BLISTER ELLER STRIPS

BLISTER

1. LÄKEMEDLETS NAMN

TUKYSA 150 mg tabletter
tukatinib

2. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

Pfizer Europe MA EEIG (som logotyp för innehavaren av godkännandet för försäljning)

3. UTGÅNGSDATUM

EXP

4. TILLVERKNINGSSATSNUMMER

Lot

5. ÖVRIGT

B. BIPACKSEDEL

Bipacksedel: Information till patienten

TUKYSA 50 mg filmdragerade tabletter TUKYSA 150 mg filmdragerade tabletter tukatinib

▼ Detta läkemedel är föremål för utökad övervakning. Detta kommer att göra det möjligt att snabbt identifiera ny säkerhetsinformation. Du kan hjälpa till genom att rapportera de biverkningar du eventuellt får. Information om hur du rapporterar biverkningar finns i slutet av avsnitt 4.

Läs noga igenom denna bipacksedel innan du börjar ta detta läkemedel. Den innehåller information som är viktig för dig.

- Spara denna information, du kan behöva läsa den igen.
- Om du har ytterligare frågor vänd dig till läkare eller apotekspersonal.
- Detta läkemedel har ordinerats enbart åt dig. Ge det inte till andra. Det kan skada dem, även om de uppvisar sjukdomstecken som liknar dina.
- Om du får biverkningar, tala med läkare eller apotekspersonal. Detta gäller även eventuella biverkningar som inte nämns i denna information. Se avsnitt 4.

I denna bipacksedel finns information om följande:

1. Vad TUKYSA är och vad det används för
2. Vad du behöver veta innan du tar TUKYSA
3. Hur du tar TUKYSA
4. Eventuella biverkningar
5. Hur TUKYSA ska förvaras
6. Förpackningens innehåll och övriga upplysningar

1. Vad TUKYSA är och vad det används för

Vad TUKYSA är

TUKYSA är ett läkemedel mot bröstcancer. Det innehåller den aktiva substansen tukatinib och det tillhör läkemedelsgruppen proteinkinashämmare, vilka förhindrar tillväxt av vissa typer av cancerceller i kroppen.

Vad TUKYSA används för

TUKYSA används till vuxna med bröstcancer:

- som har en receptor (ett mål) på cancercellerna som kallas human epidermal tillväxtfaktorreceptor 2 (HER2-positiv bröstcancer)
- där canceren har spridit sig utanför den ursprungliga tumören eller till andra organ såsom hjärnan, eller som inte kan avlägsnas med kirurgi
- som tidigare behandlats med vissa andra bröstcancerbehandlingar

TUKYSA tas tillsammans med två andra läkemedel mot cancer, **trastuzumab** och **kapecitabin**. Separata bipacksedlar finns för dessa läkemedel. **Be din läkare** att berätta om dem för dig.

Hur TUKYSA fungerar

TUKYSA verkar genom att blockera HER2-receptorerna på cancerceller. Signaler från HER2 kan hjälpa canceren att växa och blockering av HER2 kan därför sakta ner eller stoppa tillväxten av cancerceller eller förstöra dem helt och hållet.

2. Vad du behöver veta innan du tar TUKYSA

Ta inte TUKYSA

- om du är allergisk mot tukatinib eller något annat innehållsämne i detta läkemedel (anges i avsnitt 6).

Varningar och försiktighet

- Tala med läkaren innan du tar TUKYSA om du har leverproblem. Under behandlingen tar läkaren prover för att kontrollera att din lever fungera som den ska.
- TUKYSA kan orsaka svår diarré. Tala genast med din läkare vid första tecken på diarré (lös avföring) och om diarrén kvarstår tillsammans med illamående och/eller kräkningar.
- TUKYSA kan orsaka fosterskador om det tas av en gravid kvinna. Tala med din läkare innan du tar TUKYSA om du tror att du kan vara gravid eller planerar att skaffa barn. Se avsnittet om ”Graviditet och amning nedan”.

Barn och ungdomar

TUKYSA ska inte användas till barn under 18 år. Säkerhet för TUKYSA och hur effektivt det är har inte studerats i denna åldersgrupp.

Andra läkemedel och TUKYSA

Tala om för läkare eller apotekspersonal om du tar, nyligen har tagit eller kan tänkas ta andra läkemedel.

Vissa läkemedel kan påverka hur TUKYSA verkar eller också kan TUKYSA påverka hur de verkar. Dessa läkemedel omfattar vissa läkemedel i följande grupper:

- johannesört – ett växtbaserat läkemedel används som behandling vid lätt nedstämdhet och lindrig oro
- itraconazol, ketokonazol, vorikonazol, posakonazol – används för att behandla svampinfektioner
- rifampicin – används för att behandla bakterieinfektioner
- darunavir, sakvinavir, tipranavir – används som behandling mot hiv
- fenytoin, karbamazepin - används som behandling mot epilepsi eller ett smärtsamt tillstånd i ansiktet som kallas trigeminusneuralgi eller för att kontrollera allvarliga sinnesstämningsjukdomar när andra läkemedel inte fungerar
- buspiron – används mot vissa typer av psykiska besvär
- sirolimus, takrolimus – används för att kontrollera kroppens immunsvaret efter en transplantation
- digoxin – används som behandling mot hjärtproblem
- lomitapid, lovastatin – används som behandling av höga kolesterolnivåer
- alfentanil – används för att lindra smärta
- avanafil, vardenafil – används som behandling mot erektil dysfunktion
- darifenacin – används för att behandla urininkontinens
- midazolam, triazolam – används för att behandla krampanfall, ångeststörningar, panik, rastlöshet och sömnlöshet
- repaglinid – används för att behandla typ 2-diabetes
- ebastin – ett antihistamin som används för att behandla årstidsbunden och perenn allergisk rinit samt rinokonjunktivit.
- everolimus, ibrutinib – används för att behandla vissa typer av cancer
- naloxegol – används som behandling vid förstoppning

Graviditet och amning

TUKYSA kan orsaka skadliga effekter på det ofödda barnet om det tas av en gravid kvinna. Du får lämna ett graviditetstest till läkaren innan du börjar ta TUKYSA.

- Om du är **gravid**, tror att du **kan vara gravid** eller **planerar att skaffa barn**, rådfråga läkare

innan du använder detta läkemedel. Läkaren kommer att väga den potentiella nyttan för dig mot risken för det ofödda barnet.

- **Använd en tillförlitlig preventivmetod** för att undvika att bli gravid medan du tar TUKYSA och i minst 1 vecka efter avslutad behandling.
- **Om du är man och har en kvinnlig fertil partner, använd en tillförlitlig preventivmetod** för att undvika graviditet medan du tar TUKYSA och i minst 1 vecka efter avslutad behandling.
- Om du **blir gravid** under behandling med TUKYSA, **tala om det för läkaren**. Läkaren kommer att bedöma den potentiella nyttan för dig med att fortsätta ta detta läkemedel och risken för det ofödda barnet.

Det är okänt om TUKYSA utsöndras i bröstmjölks.

- Om du **ammar** eller **planerar att amma, rådfråga läkare** innan du använder detta läkemedel. Du ska inte amma under behandling med TUKYSA och i minst 1 vecka efter den sista dosen. Tala med läkaren om det bästa sättet att mata ditt barn under behandlingen.

Rådfråga läkare eller apotekspersonal innan du tar TUKYSA om du har några frågor.

Körning och användning av maskiner

TUKYSA förväntas inte påverka förmågan att köra eller använda maskiner. Du är själv ansvarig för att bedöma om du är i kondition att framföra motorfordon eller utföra arbeten som kräver skärpt uppmärksamhet.

TUKYSA innehåller natrium och kalium

Detta läkemedel innehåller 55,3 mg natrium (huvudingrediensen i koksalt/bordssalt) per 300 mg dos. Detta motsvarar 2,75 % av högsta rekommenderat dagligt intag av natrium för vuxna.

Detta läkemedel innehåller 60,6 mg kalium per 300 mg dos. Detta bör beaktas av patienter med reducerad njurfunktion eller patienter som ordinerats kaliumfattig kost.

3. Hur du tar TUKYSA

Ta alltid detta läkemedel enligt läkarens eller apotekspersonalens anvisningar. Rådfråga läkare eller apotekspersonal om du är osäker.

Dosering

Rekommenderad dos är 300 mg (två 150 mg-tabletter) två gånger om dagen. Tabletterna ska sväljas.

Läkaren kan ändra dosen TUKYSA om du får vissa biverkningar. För att möjliggöra en lägre dos kan läkaren skriva ut 50 mg-tabletter.

Administreringssätt

TUKYSA kan tas med mat eller mellan måltider.

- Svälj tabletterna hela, en efter en.
- Ta varje dos med ungefär 12 timmars mellanrum, vid samma tidpunkt varje dag.
- Tabletten ska inte tuggas eller krossas.
- Ta inte en ytterligare dos om du kräks efter att ha tagit TUKYSA utan ta nästa planerade dos som vanligt.

Om du har tagit för stor mängd av TUKYSA

Tala med läkare eller apotekspersonal omedelbart. Visa om möjligt förpackningen för dem.

Om du har glömt att ta TUKYSA

Ta inte dubbel dos för att kompensera för glömd dos. Ta bara nästa dos vid ordinarie doseringstillfälle.

Om du slutar att ta TUKYSA

TUKYSA är en långvarig behandling och du ska ta den kontinuerligt. **Sluta inte ta TUKYSA** utan att prata med din läkare.

Medan du tar TUKYSA

- Beroende på vilka biverkningar du får kan din läkare rekommendera en dossänkning eller ett tillfälligt behandlingsuppehåll.
- Din läkare kommer också att kontrollera din leverfunktion under behandling med TUKYSA.

4. Eventuella biverkningar

Liksom alla läkemedel kan detta läkemedel orsaka biverkningar, men alla användare behöver inte få dem. Följande biverkningar kan förekomma med detta läkemedel.

Mycket vanliga (kan förekomma hos fler än 1 av 10 användare)

- diarré
- illamående
- kräkningar
- munsår, inflammation i munnen, sår i munnen
- leverproblem, vilket kan orsaka klåda, en gulfärgning av ögonen och huden, mörk urin och smärta eller obehag i övre högra delen av buken
- hudutslag
- ledvärk
- viktninskning
- näsblod.

Om du får biverkningar, **tala med läkare eller apotekspersonal.**

Rapportering av biverkningar

Om du får biverkningar, tala med läkare eller apotekspersonal. Detta gäller även eventuella biverkningar som inte nämns i denna information. Du kan också rapportera biverkningar direkt via **det nationella rapporteringssystemet** listat i [bilaga V](#).

Genom att rapportera biverkningar kan du bidra till att öka informationen om läkemedels säkerhet.

5. Hur TUKYSA ska förvaras

Förvara detta läkemedel utom syn- och räckhåll för barn.

Används före utgångsdatum som anges på blistret och kartongen. Utgångsdatumet är den sista dagen i angiven månad.

Inga särskilda förvaringsanvisningar.

Läkemedel ska inte kastas i avloppet eller bland hushållsavfall. Fråga apotekspersonalen hur man kastar läkemedel som inte längre används. Dessa åtgärder är till för att skydda miljön.

6. Förpackningens innehåll och övriga upplysningar

Innehållsdeklaration

Den **aktiva substansen** är tukatinib. Varje filmdragerad tablett innehåller antingen 50 mg eller

150 mg tukatinib.

Övriga innehållsämnen är:

- Tablettkärna - kopovidon, krosopovidon, natriumklorid, kaliumklorid, natriumvätekarbonat, kolloidal vattenfri kiseldioxid, magnesiumstearat, mikrokristallin cellulosa (se avsnitt 2 "TUKYSA innehåller natrium och kalium").
- Filmdragering – poly(vinylalkohol), titandioxid, makrogol, talk, gul järnoxid.

Läkemedlets utseende och förpackningsstorlekar

TUKYSA 50 mg filmdragerade tabletter (tabletter) är runda, gula och präglade med "TUC" på en sida och "50" på den andra sidan.

TUKYSA 150 mg filmdragerade tabletter (tabletter) är ovala, gula och präglade med "TUC" på en sida och "150" på den andra sidan.

TUKYSA tillhandahålls i aluminiumfolieblist. Varje förpackning innehåller:

TUKYSA 50 mg filmdragerade tabletter

- 88 tabletter (11 blister med 8 tabletter i varje blister).

TUKYSA 150 mg filmdragerade tabletter

- 84 tabletter (21 blister med 4 tabletter i varje blister).

Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

Innehavare av godkännande för försäljning

Pfizer Europe MA EEIG

Boulevard de la Plaine 17

1050 Bruxelles

Belgien

Tillverkare

Seagen B.V.

Evert van de Beekstraat 1-104

1118CL Schiphol

Nederländerna

eller

Corden Pharma GmbH

Otto-Hahn-Strasse 1

Plankstadt

Baden-Wuerttemberg

68723

Tyskland

Kontakta ombudet för innehavaren av godkännandet för försäljning om du vill veta mer om detta läkemedel:

België/Belgique/Belgien

Luxembourg/Luxemburg

Pfizer NV/SA

Tél/Tel: +32 (0)2 554 62 11

Latvija

Pfizer Luxembourg SARL filiāle Latvijā

Tel: +371 670 35 775

България

Пфайзер Люксембург САРЛ, Клон България

Тел.: +359 2 970 4333

Lietuva

Pfizer Luxembourg SARL filialas Lietuvoje

Tel: +370 5 251 4000

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

Danmark
Pfizer ApS
Tlf: +45 44 20 11 00

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

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

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

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

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

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

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

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

Ísland
Icepharma hf.
Sími: +354 540 8000

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

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

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

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

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

Norge
Pfizer AS
Tlf: +47 67 52 61 00

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

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

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

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

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

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

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

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

Denna bipacksedel ändrades senast

Ytterligare information om detta läkemedel finns på Europeiska läkemedelsmyndighetens webbplats
<https://www.ema.europa.eu>.