

ANEXA I

REZUMATUL CARACTERISTICILOR PRODUSULUI

▼ Acest medicament face obiectul unei monitorizări suplimentare. Acest lucru va permite identificarea rapidă de noi informații referitoare la siguranță. Profesioniștii din domeniul sănătății sunt rugați să raporteze orice reacții adverse suspectate. Vezi pct. 4.8 pentru modul de raportare a reacțiilor adverse.

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

TUKYSA 50 mg comprimate filmate
TUKYSA 150 mg comprimate filmate

2. COMPOZIȚIA CALITATIVĂ ȘI CANTITATIVĂ

TUKYSA 50 mg comprimate filmate
Fiecare comprimat filmat conține tucatinib 50 mg.

TUKYSA 150 mg comprimate filmate
Fiecare comprimat filmat conține tucatinib 150 mg.

Excipienți cu efect cunoscut
Fiecare comprimat filmat de 150 mg conține 27,64 mg sodiu și 30,29 mg potasiu.
O doză de 300 mg de TUKYSA conține 55,3 mg sodiu și 60,6 mg potasiu.

Pentru lista tuturor excipienților, vezi pct. 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICĂ

Comprimat filmat (comprimat).

TUKYSA 50 mg comprimate filmate

Comprimat filmat rotund, de culoare galbenă, marcat cu „TUC” pe o față și cu „50” pe cealaltă față. Comprimatul de 50 mg are un diametru de aproximativ 8 mm.

TUKYSA 150 mg comprimate filmate

Comprimat filmat de formă ovală, de culoare galbenă, marcat cu „TUC” pe o față și cu „150” pe cealaltă față. Comprimatul de 150 mg are lungimea de aproximativ 17 mm și lățimea de 7 mm.

4. DATE CLINICE

4.1 Indicații terapeutice

TUKYSA este indicat în asociere cu trastuzumab și capecitabină pentru tratamentul pacienților adulți cu cancer mamar HER2 pozitiv în stadiu avansat la nivel local sau metastatic cărora li s-au administrat cel puțin 2 scheme anterioare de tratament anti-HER2.

4.2 Doze și mod de administrare

Tratamentul cu TUKYSA trebuie inițiat și supravegheat de un medic cu experiență în administrarea medicamentelor antineoplazice.

Doze

Doza recomandată este de 300 mg tucatinib (două comprimate de 150 mg) administrate de două ori pe zi continuu în asociere cu trastuzumab și capecitabină, în dozele descrise în tabelul 1. Pentru informații suplimentare, consultați Rezumatul caracteristicilor produsului (RCP) aferent medicamentelor administrate concomitent, trastuzumab și capecitabină. Componentele tratamentului pot fi administrate în orice ordine.

Tabelul 1: Recomandări privind dozele

Tratament	Doză	Zile de tratament	Interval de timp față de aportul alimentar
Tucatinib	300 mg oral de două ori pe zi	Continuu	În timpul mesei sau în afara acesteia
Capecitabină	1000 mg/m ² oral de două ori pe zi	Zilele 1-14 o dată la 21 zile	În interval de 30 minute după o masă
Trastuzumab Administrație intravenoasă Doza inițială Dozele ulterioare SAU Administrație subcutanată	8 mg/kg intravenos 6 mg/kg intravenos 600 mg subcutanat	Ziua 1 O dată la 21 zile O dată la 21 zile	Nu este cazul

Tratamentul cu TUKYSA trebuie continuat până la evoluția bolii sau toxicitate inacceptabilă.

Doză omisă

În cazul omiterii unei doze, pacientul trebuie să ia doza următoare la momentul programat în mod obișnuit.

Modificarea dozei

Modificările recomandate ale dozelor de tucatinib la pacienții cu reacții adverse (vezi pct. 4.8) sunt prezentate în Tabelele 2 și 3. Consultați RCP aferente medicamentelor administrate concomitent, trastuzumab și capecitabină, pentru modificările dozelor pentru toxicitățile care se suspectează a fi cauzate de aceste tratamente.

Tabelul 2: Recomandări de reducere a dozelor de tucatinib pentru reacții adverse

Nivelul dozei	Doza de Tucatinib
Doza inițială recomandată	300 mg de două ori pe zi
Prima reducere a dozei	250 mg de două ori pe zi
A doua reducere a dozei	200 mg de două ori pe zi
A treia reducere a dozei	150 mg de două ori pe zi ¹

1. Administrarea TUKYSA trebuie oprită definitiv la pacienții care nu pot tolera doza de 150 mg administrată oral de două ori pe zi.

Tabelul 3: Recomandări de modificare a dozelor de tucatinib pentru reacții adverse

Reacție adversă	Severitate ¹	Modificarea dozei de tucatinib
Diaree	Gradele 1 și 2	Nu este necesară modificarea dozei.
	Gradul 3 fără tratament antidiareic	Se inițiază sau se intensifică tratamentul medical adecvat. Administrarea tucatinibului se întrerupe până la revenirea la \leq gradul 1, apoi se reia la același nivel al dozei.
	Gradul 3 cu tratament antidiareic	Se inițiază sau se intensifică tratamentul medical adecvat. Administrarea tucatinibului se întrerupe până la revenirea la \leq gradul 1, apoi se reia la următorul nivel mai redus al dozei.
	Gradul 4	Administrarea tucatinibului se oprește definitiv.
Valori crescute ale ALT, AST sau bilirubinei totale ²	Creștere a valorilor bilirubinei de gradul 1 ($>LSVN-1,5 \times LSVN$)	Nu este necesară modificarea dozei.
	Creștere a valorilor bilirubinei de gradul 2 ($>1,5-3 \times LSVN$)	Administrarea tucatinibului se întrerupe până la revenirea la \leq gradul 1, apoi se reia la același nivel al dozei.
	Creștere a valorilor ALT sau AST de gradul 3 ($>5-20 \times LSVN$) SAU Creștere a valorilor bilirubinei de gradul 3 ($>3-10 \times LSVN$)	Administrarea tucatinibului se întrerupe până la revenirea la \leq gradul 1, apoi se reia la următorul nivel mai redus al dozei.
	Creștere a valorilor ALT sau AST de gradul 4 ($>20 \times LSVN$) SAU Creștere a valorilor bilirubinei de gradul 4 ($>10 \times LSVN$)	Administrarea tucatinibului se oprește definitiv.
	Valori ale ALT sau AST $>3 \times LSVN$ ȘI Valoarea bilirubinei $>2 \times LSVN$	Administrarea tucatinibului se oprește definitiv.
Alte reacții adverse	Gradele 1 și 2	Nu este necesară modificarea dozei.
	Gradul 3	Administrarea tucatinibului se întrerupe până la revenirea la \leq gradul 1, apoi se reia la următorul nivel mai redus al dozei.
	Gradul 4	Administrarea tucatinibului se oprește definitiv.

1. Grade pe baza criteriilor terminologice comune pentru evenimente adverse, versiunea 4.03, ale Institutului Național pentru Cancer (National Cancer Institute)

2. Abrevieri: LSVN = limita superioară a valorilor normale; ALT = alaninaminotransferază; AST = aspartataminotransferază

Administrare concomitentă cu inhibitori ai CYP2C8

Administrarea concomitentă cu inhibitori puternici ai CYP2C8 trebuie evitată. Dacă administrarea concomitentă a unui inhibitor puternic al CYP2C8 nu poate fi evitată, doza inițială de tucatinib trebuie redusă la 100 mg, administrată oral de două ori pe zi. După 3 timpi de înjumătățire plasmatică prin eliminare de la oprirea administrării inhibitorului puternic al CYP2C8, trebuie reluată administrarea dozei de tucatinib utilizate anterior inițierii inhibitorului (vezi pct. 4.4 și 4.5). Monitorizarea pentru toxicitate cauzată de TUKYSA trebuie intensificată în cazul administrării concomitente cu inhibitori moderați ai CYP2C8.

Grupe speciale de pacienți

Vârstnici

Nu este necesară ajustarea dozei la pacienții cu vârsta ≥ 65 ani (vezi pct. 5.2). Utilizarea tucatinibului nu a fost investigată la pacienți cu vârsta peste 80 ani.

Insuficiență renală

Nu este necesară ajustarea dozei la pacienții cu insuficiență renală ușoară, moderată sau severă (vezi pct. 5.2).

Insuficiență hepatică

Nu este necesară ajustarea dozei la pacienții cu insuficiență hepatică ușoară sau moderată (vezi pct. 5.2). La pacienții cu insuficiență hepatică severă (clasa C Child-Pugh) se recomandă o doză inițială redusă de 200 mg administrată oral de două ori pe zi.

Copii și adolescenți

Siguranța și eficacitatea TUKYSA la copii și adolescenți nu au fost stabilite. Nu sunt disponibile date.

Mod de administrare

TUKYSA este destinat administrării orale. Comprimatele trebuie înghițite întregi și nu trebuie mestecate, zdrobite sau divizate înainte de înghițire (vezi pct 5.2).

TUKYSA trebuie administrat la intervale de aproximativ 12 ore, la aceeași oră în fiecare zi, în timpul meselor sau în afara acestora. TUKYSA poate fi administrat concomitent cu capecitabina.

4.3 Contraindicații

Hipersensibilitate la substanța activă sau la oricare dintre excipienții enumerați la pct. 6.1.

4.4 Atenționări și precauții speciale pentru utilizare

Analize de laborator

Valori crescute ale ALT, AST și bilirubinei

În timpul tratamentului cu tucatinib au fost raportate valori crescute ale ALT, AST și bilirubinei totale (vezi pct. 4.8). Valorile ALT, AST și ale bilirubinei totale trebuie monitorizate o dată la trei săptămâni sau conform indicațiilor clinice. În funcție de severitatea reacției adverse, tratamentul cu tucatinib trebuie întrerupt, apoi doza trebuie redusă sau administrarea trebuie oprită definitiv (vezi pct. 4.2).

Creștere a valorilor creatininei în absența insuficienței renale

A fost observată creșterea valorilor serice ale creatininei (creștere medie 30%) din cauza inhibării transportului tubular renal al creatininei, fără afectarea funcției glomerulare (vezi pct. 4.8). Pot fi avuți în vedere markerii alternativi, cum sunt BUN, cistatina C sau RFG calculată, care nu se bazează pe creatinină, pentru a se stabili dacă funcția renală este afectată.

Diaree

În timpul tratamentului cu tucatinib a fost raportată diaree, incluzând evenimente severe, de exemplu deshidratare, hipotensiune arterială, leziune renală acută și deces (vezi pct. 4.8). Dacă survine diareea, trebuie administrate antidiareice conform indicațiilor clinice. Pentru diaree de grad ≥ 3 , tratamentul cu tucatinib trebuie întrerupt, apoi doza trebuie redusă sau administrarea trebuie oprită definitiv (vezi pct. 4.2). De asemenea, trebuie instituită cu promptitudine abordarea terapeutică în caz de persistență a diareei de grad 2 concomitente cu greață și/sau vărsături de grad ≥ 2 . Conform indicațiilor clinice, trebuie efectuate teste de diagnostic pentru a exclude diareea de gradul 3 sau 4 de origine infecțioasă sau diareea de orice grad cu complicații (deshidratare, febră, neutropenie).

Toxicitate embriofetală

Pe baza constatărilor din studiile la animale și a mecanismului său de acțiune, tucatinibul poate determina efecte dăunătoare asupra fătului atunci când este administrat unei femei gravide. În studiile asupra funcției de reproducere efectuate la animale, administrarea tucatinibului la femelele gestante de iepure în timpul organogenezei a determinat anomalii fetale la iepure la expuneri materne similare expunerilor clinice la doza recomandată.

Femeile gravide trebuie avertizate în privința riscului potențial pentru făt. Femeilor aflate la vârsta fertilă trebuie să li se recomande să utilizeze o metodă contraceptivă eficientă în timpul tratamentului și până la cel puțin o săptămână după ultima doză (vezi pct. 4.6). De asemenea, pacienților de sex masculin cu partenere aflate la vârsta fertilă trebuie să li se recomande să utilizeze o metodă contraceptivă eficientă în timpul tratamentului și până la cel puțin o săptămână după ultima doză.

Substraturi sensibile ale CYP3A

Tucatinibul este un inhibitor puternic al CYP3A. Astfel, tucatinibul are potențialul de a interacționa cu medicamentele care sunt metabolizate prin intermediul CYP3A, ceea ce poate duce la creșterea concentrațiilor plasmatice ale celui alt medicament (vezi pct. 4.5). Atunci când tucatinibul este administrat concomitent cu alte medicamente, trebuie consultat RCP aferent celui alt medicament pentru recomandări privind administrarea concomitentă cu inhibitori ai CYP3A. Trebuie evitat tratamentul concomitent cu tucatinib și substraturi ale CYP3A în cazul în care modificări minime ale concentrației pot determina reacții adverse grave sau care pun viața în pericol. Dacă utilizarea concomitentă nu poate fi evitată, doza de substrat al CYP3A trebuie redusă în conformitate cu RCP aferent medicamentului administrat concomitent.

Substraturi ale gp-P

Utilizarea concomitentă de tucatinib și un substrat al gp-P a determinat creșterea concentrațiilor plasmatice ale substratului gp-P, ceea ce poate determina creșterea toxicității asociate cu un substrat gp-P. Trebuie avută în vedere reducerea dozei de substrat gp-P (inclusiv substrat intestinal sensibil, de exemplu dabigatran), în conformitate cu RCP aferent medicamentului administrat concomitent, iar substraturile gp-P trebuie administrate cu prudență în cazul în care modificările minime ale concentrației pot duce la toxicități grave sau care pun viața în pericol.

Inductori puternici ai CYP3A/moderați ai CYP2C8

Utilizarea concomitentă a tucatinibului cu un inductor puternic al CYP3A sau moderat al CYP2C8 a determinat scăderea concentrațiilor plasmatice de tucatinib, ceea ce poate determina diminuarea activității tucatinibului. Utilizarea concomitentă cu un inductor puternic al CYP3A sau cu un inductor moderat al CYP2C8 trebuie evitată.

Inhibitori puternici/moderați ai CYP2C8

Utilizarea concomitentă a tucatinibului cu un inhibitor puternic al CYP2C8 a determinat creșterea concentrațiilor plasmatice de tucatinib, ceea ce poate determina creșterea riscului de toxicitate a tucatinibului. Utilizarea concomitentă cu inhibitori puternici ai CYP2C8 trebuie evitată (vezi pct. 4.2).

Nu există date clinice privind impactul utilizării concomitente a inhibitorilor CYP2C8 moderați asupra concentrațiilor de tucatinib. Monitorizarea pentru toxicitate cauzată de tucatinib trebuie intensificată în cazul administrării concomitent cu inhibitori moderați ai CYP2C8.

Informații privind excipienții

Acest medicament conține 55,3 mg sodiu per doză de 300 mg. Aceasta este echivalentă cu 2,75% din doza maximă zilnică recomandată de sodiu pentru un adult.

Acest medicament conține 60,6 mg potasiu per doză de 300 mg. Acest lucru trebuie avut în vedere la pacienții cu funcție renală diminuată sau la pacienții care urmează o dietă cu conținut controlat de potasiu (dietă cu conținut scăzut de potasiu).

4.5 Interacțiuni cu alte medicamente și alte forme de interacțiune

Tucatinibul este metabolizat în principal prin intermediul CYP2C8. Tucatinibul este un inactivator pe bază de metabolizare al CYP3A și inhibă transportorii renali ai metforminei și creatininei. Tucatinibul este un substrat al gp-P.

Efecte ale altor medicamente asupra tucatinibului

Inductori ai CYP3A/CYP2C8

În urma unui studiu clinic privind interacțiunile medicamentoase s-a constatat că administrarea unei doze unice de 300 mg tucatinib concomitent cu rifampicină (un inductor puternic al CYP3A și moderat al CYP2C8) a determinat o scădere a concentrațiilor plasmatiche de tucatinib (de 0,6 ori C_{max} (ÎI 90%: 0,5; 0,8) și de 0,5 ori ASC (ÎI 90%: 0,4; 0,6)). Administrarea tucatinibului concomitent cu inductori puternici ai CYP3A sau moderați ai CYP2C8, cum sunt rifampicina, fenitoina, sunătoarea sau carbamazepina, trebuie evitată, întrucât poate duce la diminuarea activității tucatinibului (vezi pct. 4.4).

Inhibitori ai CYP2C8

În urma unui studiu clinic privind interacțiunile medicamentoase s-a constatat că administrarea unei doze unice de 300 mg tucatinib concomitent cu gemfibrozil (un inhibitor puternic al CYP2C8) a determinat o creștere a concentrațiilor plasmatiche de tucatinib (de 1,6 ori C_{max} (ÎI 90%: 1,5; 1,8) și de 3,0 ori ASC (ÎI 90%: 2,7; 3,5)). Administrarea tucatinibului concomitent cu inhibitori puternici ai CYP2C8, cum este gemfibrozilul, trebuie evitată, întrucât poate duce la creșterea riscului de toxicitate a tucatinibului (vezi pct. 4.4).

Inhibitori ai CYP3A

În urma unui studiu clinic privind interacțiunile medicamentoase s-a constatat că administrarea unei doze unice de 300 mg tucatinib concomitent cu itraconazol (un inhibitor puternic al CYP3A) a determinat o creștere a concentrațiilor plasmatiche de tucatinib (de 1,3 ori C_{max} (ÎI 90%: 1,2; 1,4) și de 1,3 ori ASC (ÎI 90%: 1,3; 1,4)). Nu este necesară ajustarea dozei.

Inhibitori ai pompei de protoni

Pe baza studiilor clinice privind interacțiunile medicamentoase efectuate cu tucatinib, nu au fost observate interacțiuni medicamentoase atunci când tucatinibul a fost asociat cu omeprazol (un inhibitor al pompei de protoni). Nu este necesară ajustarea dozei.

Efecte ale tucatinibului asupra altor medicamente

Substraturi ale CYP3A

Tucatinibul este un inhibitor puternic al CYP3A. În urma unui studiu clinic privind interacțiunile medicamentoase s-a constatat că administrarea de tucatinib concomitent cu midazolam (un substrat sensibil al CYP3A) a determinat o creștere a concentrațiilor plasmatiche de midazolam (de 3,0 ori C_{max} (ÎI 90%: 2,6; 3,4) și de 5,7 ori ASC (ÎI 90%: 5,0; 6,5)). Administrarea tucatinibului concomitent cu substraturi sensibile ale CYP3A, de exemplu alfentanil, avanafil, bupironă, darifenacin, darunavir,

ebastină, everolimus, ibrutinib, lomitinidă, lovastatin, midazolam, naloxegol, saquinavir, simvastatin, sirolimus, tacrolimus, tipranavir, triazolam și vardenafil, poate determina creșterea expunerii sistemice la aceste medicamente, ceea ce poate duce la creșterea toxicității asociate cu un substrat al CYP3A. Trebuie evitată utilizarea concomitentă a tucatinibului cu substraturi ale CYP3A, în cazul în care modificări minime ale concentrației pot determina toxicități grave sau care pun viața în pericol. Dacă utilizarea concomitentă nu poate fi evitată, doza de substrat al CYP3A trebuie redusă în conformitate cu RCP aferent medicamentului administrat concomitent.

Substraturi ale gp-P

În urma unui studiu clinic privind interacțiunile medicamentoase s-a constatat că administrarea de tucatinib concomitent cu digoxină (un substrat sensibil al gp-P) a determinat o creștere a concentrațiilor plasmatică de digoxină (de 2,4 ori C_{max} (Î 90%: 1,9; 2,9) și de 1,5 ori ASC (Î 90%: 1,3; 1,7)). Utilizarea concomitentă de tucatinib și un substrat al gp-P poate determina creșterea concentrațiilor plasmatică ale substratului gp-P, ceea ce poate determina creșterea toxicității asociate cu substratul gp-P. Trebuie avută în vedere reducerea dozei de substrat gp-P (inclusiv substrat intestinal sensibil, de exemplu dabigatran), în conformitate cu RCP aferent medicamentului administrat concomitent, iar substraturile gp-P trebuie administrate cu prudență în cazul în care modificările minime ale concentrației pot duce la toxicități grave sau care pun viața în pericol (vezi pct. 4.4).

Substraturi ale CYP2C8

În urma unui studiu clinic privind interacțiunile medicamentoase s-a constatat că administrarea de tucatinib concomitent cu repaglinidă (un substrat al CYP2C8) a determinat o creștere a concentrațiilor plasmatică de repaglinidă (de 1,7 ori C_{max} (Î 90%: 1,4; 2,1) și de 1,7 ori ASC (Î 90%: 1,5; 1,9)). Nu este necesară ajustarea dozei.

Substraturi ale MATE1/2K

În urma unui studiu clinic privind interacțiunile medicamentoase s-a constatat că administrarea de tucatinib concomitent cu metformină (un substrat sensibil al MATE1/2K) a determinat o creștere a concentrațiilor plasmatică de metformină (de 1,1 ori C_{max} (Î 90%: 1,0; 1,2) și de 1,4 ori ASC (Î 90%: 1,2; 1,5)). Tucatinibul a determinat scăderea clearance-ului renal al metforminei, fără efecte asupra ratei de filtrare glomerulară (RFG) măsurate prin clearance-ul iohexolului și cistatina C serică. Nu este necesară ajustarea dozei.

Substraturi ale CYP2C9

Pe baza studiilor clinice privind interacțiunile medicamentoase efectuate cu tucatinib, nu au fost observate interacțiuni medicamentoase atunci când tucatinibul a fost asociat cu tolbutamidă (un substrat sensibil al CYP2C9). Nu este necesară ajustarea dozei.

4.6 Fertilitatea, sarcina și alăptarea

Femei aflate la vârsta fertilă/Contracepția la bărbați și femei

Pe baza constatărilor la animale, tucatinibul poate determina efecte farmacologice dăunătoare atunci când este administrat femeilor în timpul sarcinii și/sau asupra fătului/nou-născutului. Femeilor aflate la vârsta fertilă trebuie să li se recomande să evite să rămână gravide și să utilizeze măsuri contraceptive eficiente în timpul tratamentului și până la cel puțin o săptămână după tratament. De asemenea, pacienților de sex masculin cu partenere aflate la vârsta fertilă trebuie să li se recomande să utilizeze măsuri contraceptive eficiente în timpul tratamentului și până la cel puțin o săptămână după tratament (vezi pct. 4.4).

Vă rugăm să consultați și pct. 4.6 din informațiile de prescriere pentru trastuzumab și capecitabină.

Sarcina

Nu sunt disponibile date privind utilizarea tucatinibului la femeile gravide. Studiile la animale au evidențiat efecte toxice asupra funcției de reproducere (vezi pct. 5.3). TUKYSA nu trebuie utilizat în

timpul sarcinii, cu excepția cazului în care starea clinică a femeii impune tratament cu tucatinib. La femeile aflate la vârsta fertilă trebuie verificată posibilitatea existenței unei sarcini înainte de inițierea tratamentului cu tucatinib. Dacă pacienta rămâne gravidă în timpul tratamentului, acestea trebuie să i se explice pericolul potențial pentru făt/nou-născut.

Alăptarea

Nu se cunoaște dacă tucatinibul/metaboliții acestuia se excretă în laptele uman. Nu se poate exclude un risc pentru nou-născuți/sugari. Alăptarea trebuie întreruptă în timpul tratamentului cu TUKYSA. Alăptarea poate fi reluată la o săptămână după tratament.

Fertilitatea

Nu au fost efectuate studii privind fertilitatea la bărbați sau femei. Pe baza constatărilor provenite din studiile la animale, tucatinibul poate afecta fertilitatea la femeile aflate la vârsta fertilă (vezi pct. 5.3).

4.7 Efecte asupra capacității de a conduce vehicule și de a folosi utilaje

TUKYSA nu are nicio influență sau are influență neglijabilă asupra capacității de a conduce vehicule sau de a folosi utilaje. Trebuie să se țină cont de starea clinică a pacientului atunci când se evaluează capacitatea acestuia de a îndeplini sarcini care impun judecată, abilități motorii sau cognitive.

4.8 Reacții adverse

Rezumatul profilului de siguranță

Reacțiile adverse de grad 3 și 4 raportate cel mai frecvent ($\geq 5\%$) în timpul tratamentului sunt diaree (13%), creștere a valorilor ALT (6%) și creștere a valorilor AST (5%).

Reacțiile adverse grave au survenit la 29% dintre pacienții tratați cu tucatinib și au inclus diaree (4%), vărsături (3%) și greață (2%).

Reacțiile adverse care au dus la oprirea administrării TUKYSA au survenit la 6% dintre pacienți; reacțiile adverse cele mai frecvente care au dus la oprirea tratamentului au fost diaree (1%) și creștere a valorilor ALT (1%). Reacțiile adverse care au dus la reducerea dozei de TUKYSA au survenit la 23% dintre pacienți; reacțiile adverse cele mai frecvente care au dus la reducerea dozei au fost diaree (6%), creștere a valorilor ALT (5%) și creștere a valorilor AST (4%).

Lista reacțiilor adverse sub formă de tabel

Datele prezentate în rezumat la acest punct reflectă expunerea la TUKYSA la 431 pacienți cu cancer mamar HER2 pozitiv nerezecabil, în stadiu avansat la nivel local sau metastatic cărora li s-a administrat TUKYSA în asociere cu trastuzumab și capecitabină în două studii, HER2CLIMB și ONT-380-005 (vezi pct. 5.1). Durata mediană a expunerii la TUKYSA în aceste studii a fost de 7,4 luni (interval $<0,1; 43,6$).

Reacțiile adverse observate în timpul tratamentului sunt prezentate la acest punct în funcție de categoria de frecvență. Categoriile de frecvență se definesc astfel: foarte frecvente ($\geq 1/10$); frecvente ($\geq 1/100$ și $< 1/10$); mai puțin frecvente ($\geq 1/1000$ și $< 1/100$); rare ($\geq 1/10000$ și $< 1/1000$); foarte rare ($< 1/10000$); cu frecvență necunoscută (care nu poate fi estimată din datele disponibile).

Tabelul 4. Reacții adverse

Clasificarea pe aparate, sisteme și organe	Frecvență	Reacție adversă
Tulburări respiratorii, toracice și mediastinale	Foarte frecvente	Epistaxis
Tulburări gastro-intestinale	Foarte frecvente	Diaree, greață, vărsături, stomatită ¹
Afecțiuni cutanate și ale țesutului subcutanat	Foarte frecvente	Erupție cutanată tranzitorie ²
Tulburări musculo-scheletice și ale țesutului conjunctiv	Foarte frecvente	Artralgie
Investigații diagnostice	Foarte frecvente	Creștere a valorilor AST, creștere a valorilor ALT, creștere a valorilor bilirubinei sanguine ³ , scădere ponderală

1. Stomatita include stomatită, durere orofaringiană, ulcerații bucale, durere bucală, ulcerații la nivelul buzei, glosodinie, formare de vezicule la nivelul limbii, formare de vezicule la nivelul buzelor, disestezie bucală, ulcerații la nivelul limbii, ulcerații aftoase
2. Erupția cutanată tranzitorie include erupție cutanată maculopapulară, erupție cutanată tranzitorie, dermatită acneiformă, eritem, erupție cutanată maculară, erupție cutanată papulară, erupție cutanată pustuloasă, erupție cutanată pruriginoasă, erupție cutanată eritematoasă, exfoliere cutanată, urticarie, dermatită alergică, eritem palmar, eritem plantar și toxicitate cutanată
3. Creșterea valorilor bilirubinei sanguine include și hiperbilirubinemia

Descrierea reacțiilor adverse selectate

Valori crescute ale ALT, AST sau bilirubinei

În cadrul studiului HER2CLIMB, creșterea valorilor ALT, AST sau bilirubinei a survenit la 41% dintre pacienții tratați cu tucatinib în asociere cu trastuzumab și capecitabină. Evenimentele de gradul 3 și peste au survenit la 9% dintre pacienți. Creșterea valorilor ALT, AST sau bilirubinei a dus la reducerea dozei la 9% dintre pacienți și la oprirea tratamentului la 1,5% dintre pacienți. Timpul median până la debutul creșterii de orice grad a valorilor ALT, AST sau bilirubinei a fost de 37 zile; 84% dintre evenimente s-au remis, cu un timp median până la remisie de 22 zile. Trebuie avută în vedere monitorizarea și modificarea dozelor (incluzând oprirea administrării) (vezi pct. 4.4).

Diaree

În cadrul studiului HER2CLIMB, diareea a survenit la 82% dintre pacienții tratați cu tucatinib în asociere cu trastuzumab și capecitabină. Evenimentele de diaree de gradul 3 și peste au survenit la 13% dintre pacienți. Doi pacienți la care a survenit diareea de gradul 4 au decedat ulterior, diareea fiind un factor care a contribuit la deces. Diareea a dus la reducerea dozei la 6% dintre pacienți și la oprirea tratamentului la 1% dintre pacienți. Timpul median până la debutul diareii de orice grad a fost de 12 zile; 81% dintre evenimentele de diaree s-au remis, cu un timp median până la remisie de 8 zile. Nu a fost necesară utilizarea profilactică a antidiareicelor. S-au utilizat medicamente antidiareice în mai puțin de jumătate dintre ciclurile de tratament în care au fost raportate evenimente de diaree. Durata mediană a utilizării antidiareicelor a fost de 3 zile în fiecare ciclu (vezi pct. 4.4).

Creștere a valorilor creatininei în absența insuficienței renale

La pacienții tratați cu tucatinib a fost observată creșterea valorilor serice ale creatininei din cauza inhibării transportului tubular renal al creatininei, fără afectarea funcției glomerulare. În studiile clinice, creșterea valorilor serice ale creatininei (creștere medie 30%) a survenit în primul ciclu de tratament cu tucatinib, valorile au rămas crescute, dar stabile, pe tot parcursul tratamentului și au fost reversibile la oprirea tratamentului.

Grupe speciale de pacienți

Vârșnici

În cadrul studiului HER2CLIMB, 82 pacienți cărora li s-a administrat tucatinib aveau ≥ 65 ani, iar dintre aceștia 8 pacienți aveau ≥ 75 ani. Incidența reacțiilor adverse grave a fost de 34% la pacienții

≥65 ani comparativ cu 28% la pacienții <65 ani. Au existat prea puțini pacienți cu vârsta ≥75 ani pentru a evalua diferențele în ceea ce privește siguranța.

Raportarea reacțiilor adverse suspectate

Raportarea reacțiilor adverse suspectate după autorizarea medicamentului este importantă. Acest lucru permite monitorizarea continuă a raportului beneficiu/risc al medicamentului. Profesioniștii din domeniul sănătății sunt rugați să raporteze orice reacție adversă suspectată prin intermediul sistemului național de raportare, astfel cum este menționat în [Anexa V](#).

4.9 Supradozaj

Nu există un antidot specific, iar beneficiul hemodializei în tratamentul supradozajului cu tucatinib nu este cunoscut. În caz de supradozaj, tratamentul cu tucatinib trebuie întrerupt și trebuie aplicate măsuri generale de susținere vitală.

5. PROPRIETĂȚI FARMACOLOGICE

5.1 Proprietăți farmacodinamice

Grupa farmacoterapeutică: Medicamente antineoplazice, inhibitori de protein-kinază, codul ATC: L01EH03.

Mecanism de acțiune

Tucatinibul este un inhibitor de tirozin-kinază puternic și selectiv al HER2. În cadrul analizelor de semnalizare celulară, tucatinibul este de >1000 ori mai selectiv pentru HER2 comparativ cu receptorul factorului de creștere epidermică. *In vitro*, tucatinibul inhibă fosforilarea HER2 și HER3, ceea ce duce la inhibarea semnalizării celulare în aval și a proliferării celulare și induce moartea celulelor tumorale antrenate de HER2. *In vivo*, tucatinibul inhibă creșterea tumorilor antrenate de HER2, iar asocierea dintre tucatinib și trastuzumab a evidențiat activitate antitumorală îmbunătățită *in vitro* și *in vivo* comparativ cu oricare dintre aceste medicamente administrat în monoterapie.

Efecte farmacodinamice

Electrofiziologie cardiacă

Dozele multiple de tucatinib 300 mg administrat de două ori pe zi nu au avut efecte asupra intervalului QTc în cadrul unui studiu TQT efectuat la subiecți sănătoși.

Eficacitate și siguranță clinică

Eficacitatea tucatinibului în asociere cu trastuzumab și capecitabină a fost evaluată în cadrul unui studiu global randomizat, în regim dublu-orb, controlat cu placebo, cu comparator activ (HER2CLIMB). Pacienții înrolați aveau cancer mamar HER2 pozitiv nerezecabil, în stadiu avansat la nivel local sau metastatic, cu sau fără metastaze cerebrale, și urmaseră anterior tratament cu trastuzumab, pertuzumab și trastuzumab emtansină (T-DM1) separat sau în asociere, în context neoadjuvant, adjuvant sau metastatic. Supraexprimarea sau amplificarea HER2 a fost confirmată prin analiză efectuată la laboratorul central.

Pacienții cu metastaze cerebrale, inclusiv pacienții cu leziuni netratate sau evolutive, au fost eligibili pentru a fi înrolați cu condiția să fi fost stabili din punct de vedere neurologic și să nu necesite radioterapie sau intervenție chirurgicală cerebrală imediată. Pacienților care necesitau intervenție imediată la nivel local li se putea administra tratament local și puteau fi înrolați ulterior. Studiul a inclus pacienți cu metastaze cerebrale netratate și pacienți cu metastaze cerebrale tratate, stabile sau evolutive de la ultima radioterapie sau intervenție chirurgicală la nivel cerebral. Pacienții au fost excluși din studiu dacă li s-au administrat corticosteroizi sistemici (≥2 mg pe zi în total de dexametazonă sau echivalent) pentru a ține sub control simptomele de metastaze la nivelul SNC

<28 zile înainte de prima doză de tratament de studiu. De asemenea, din studiu au fost excluși pacienții cu boală leptomeningeală. Pacienții care fuseseră tratați anterior cu inhibitori de tirozin-kinază HER2 au fost excluși, cu excepția pacienților cărora li s-a administrat lapatinib timp de ≤ 21 zile și care au oprit tratamentul din alte motive decât evoluția bolii sau toxicitate severă. Pentru pacienții cu tumori pozitive pentru receptorii de hormoni, terapia endocrină nu a fost permisă ca terapie concomitentă, cu excepția agonistilor de hormon de eliberare a gonadotropinei utilizați pentru supresia ovariană la femeile aflate în perioada premenopauză.

În total, 612 pacienți au fost randomizați în raport de 2:1 pentru a li se administra tucatinib în asociere cu trastuzumab și capecitabină (N=410) sau placebo în asociere cu trastuzumab și capecitabină (N=202). Randomizarea a fost stratificată în funcție de prezența sau antecedentele de metastaze cerebrale (da față de nu), de indicele de performanță al Grupului estic pentru Cooperare în Oncologie (Eastern Cooperative Oncology Group) (ECOG) (0 față de 1) și de regiune (SUA, Canada sau restul lumii).

Datele demografice ale pacienților au fost echilibrate între grupurile de tratament. Vârsta mediană a fost 54 ani (interval: 25-82); 116 (19%) pacienți aveau vârsta 65 ani sau peste. 444 pacienți erau caucazieni (73%), iar 607 erau de sex feminin (99%). 314 pacienți (51%) aveau un indice de performanță ECOG de 1, iar 298 pacienți (49%) aveau un indice de performanță ECOG de 0. 60% aveau boală cu rezultat pozitiv la receptorul de estrogen și/sau progesteron. 48% dintre pacienți aveau prezență sau antecedente de metastaze cerebrale; dintre aceștia, 23% aveau metastaze cerebrale netratate, 40% aveau metastaze cerebrale tratate, dar stabile, iar 37% aveau metastaze cerebrale tratate, dar evolutive din punct de vedere radiografic. În plus, 49% dintre pacienți aveau metastaze pulmonare, 35% aveau metastaze hepatice și 14% aveau metastaze cutanate. Pacienții aveau o medie de 4 (interval: 217) linii anterioare de terapie sistemică și o medie de 3 (interval: 114) linii anterioare de terapie sistemică în context metastatic. Tuturor pacienților li se administraseră anterior tratamente pe bază de trastuzumab și trastuzumab emtansină și tuturor pacienților, în afară de doi, li se administrase anterior tratament pe bază de pertuzumab.

Tucatinibul sau placebo, 300 mg oral de două ori pe zi, a fost administrat până la evoluția bolii sau toxicitate inacceptabilă. Trastuzumabul a fost administrat intravenos sub forma unei doze de încărcare de 8 mg/kg în Ziua 1 a Ciclului 1, urmată de o doză de întreținere de 6 mg/kg în Ziua 1 a fiecărui ciclu ulterior de 21 zile. O opțiune alternativă de administrare pentru trastuzumab a fost o doză fixă de 600 mg administrată subcutanat în Ziua 1 a fiecărui ciclu de 21 zile. Capecitabina, 1000 mg/m² administrată oral de două ori pe zi, a fost administrată în Zilele 1-14 ale fiecărui ciclu de 21 zile.

Criteriul final principal de evaluare l-a constituit supraviețuirea fără evoluția bolii (SFEB), stabilită prin analiză centrală independentă în regim orb (ACIRO) la primii 480 pacienți randomizați. La acest grup de pacienți, durata mediană a expunerii la tucatinib a fost de 7,3 months (interval <0,1; 35,1) pentru pacienții din grupul de tratament cu tucatinib + trastuzumab + capecitabină, comparativ cu 4,4 luni (interval <0,1; 24,0) pentru pacienții din grupul de tratament cu placebo + trastuzumab + capecitabină. Au fost observate diferențe similare în ceea ce privește expunerea la trastuzumab și capecitabină.

Criteriile finale secundare au fost evaluate la toți pacienții randomizați (N=612) și au inclus supraviețuirea globală (SG), SFEB la pacienții cu prezență sau antecedente de metastaze cerebrale (SFEB_{MetCereb}) și rata de răspuns obiectiv confirmată (RRO).

Rezultatele privind criteriile finale principale și secundare cheie au fost consecvente în toate subgrupele prespecificate: statusul receptorilor hormonal, prezență sau antecedente de metastaze cerebrale, indice ECOG și regiune. SFEB determinată de către investigator a fost în concordanță cu SFEB evaluată prin ACIRO.

Rezultatele privind eficacitatea din analiza primară sunt prezentate în rezumat în Tabelul 5 și Figurile 1 și 2.

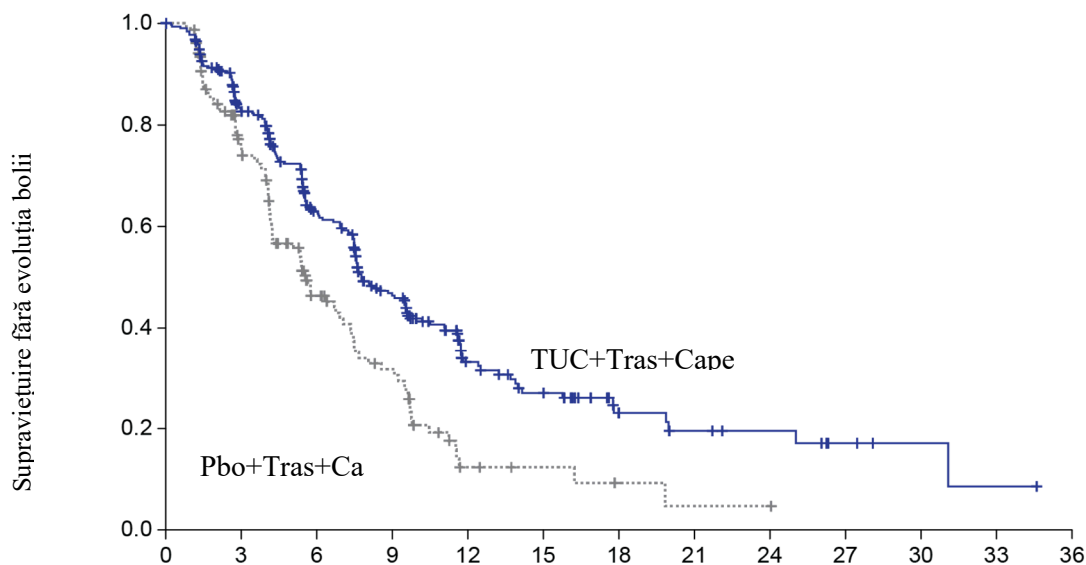
Tabelul 5. Rezultate privind eficacitatea din studiul HER2CLIMB (analiza primară)

	Tucatinib + Trastuzumab + Capecitabină	Placebo + Trastuzumab + Capecitabină
SFEB¹	N=320	N=160
Număr de evenimente (%)	178 (56)	97 (61)
Indice de risc (ÎÎ 95%) ²	0,54 (0,42; 0,71)	
Valoarea P ³	<0,00001	
Mediană (luni) (ÎÎ 95%) ⁴	7,8 (7,5; 9,6)	5,6 (4,2; 7,1)
SG	N=410	N=202
Număr de decese, n (%)	130 (32)	85 (42)
Indice de risc (ÎÎ 95%) ²	0,66 (0,50; 0,87)	
Valoarea P ³	0,00480	
SG mediană, luni (ÎÎ 95%)	21,9 (18,3; 31,0)	17,4 (13,6; 19,9)
SFEB_{MetCereb}⁴	N=198	N=93
Număr de evenimente (%)	106 (53,5)	51 (54,8)
Indice de risc (ÎÎ 95%) ²	0,48 (0,34; 0,69)	
Valoarea P ³	<0,00001	
Mediană (luni) (ÎÎ 95%)	7,6 (6,2; 9,5)	5,4 (4,1; 5,7)
RRO confirmată pentru pacienții cu boală măsurabilă	N=340	N=171
RRO (ÎÎ 95%) ⁵	40,6 (35,3; 46,0)	22,8 (16,7; 29,8)
Valoarea P ⁶	0,00008	
RC (%)	3 (0,9)	2 (1,2)
RP (%)	135 (39,7)	37 (21,6)
DR		
DR mediană în luni (ÎÎ 95%) ⁷	8,3 (6,2; 9,7)	6,3 (5,8; 8,9)

ACIRO=analiză centrală independentă în regim orb; ÎÎ=interval de încredere; SFEB=supraviețuire fără evoluția bolii; SG=supraviețuire globală; RRO= rata de răspuns obiectiv; RC=răspuns complet; RP=răspuns parțial; DR=durata răspunsului.

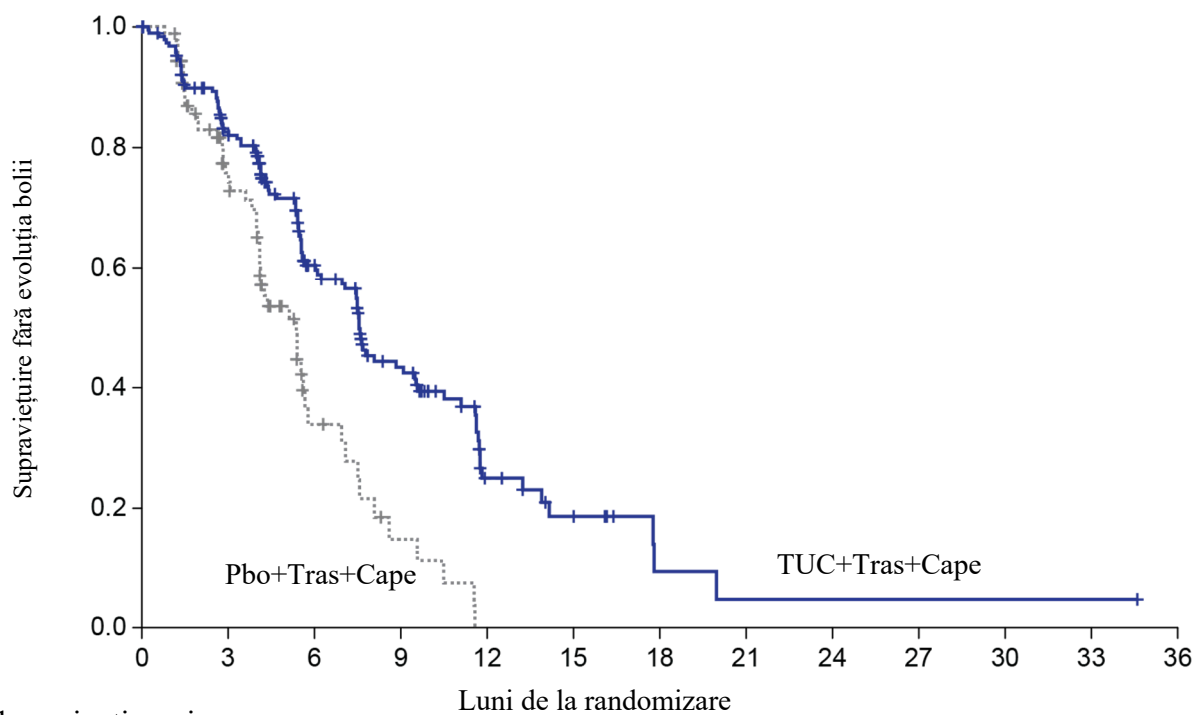
1. Analiza SFEB principală efectuată la primii 480 pacienți randomizați. Analize SFEB pe baza graficului Kaplan Meier.
2. Indicele de risc și intervalele de încredere de 95% se bazează pe controlarea modelului Cox de regresie a riscului proporțional stratificat pentru factorii de stratificare (prezență sau antecedente de metastaze cerebrale, indicele Grupului Ectic pentru Cooperare în Oncologie (Eastern Cooperative Oncology Group) și regiunea pe plan global)
3. Valoarea p bilaterală bazată pe controlarea procedurii de re-randomizare pentru factorii de stratificare
4. Analiza include pacienți cu antecedente sau prezență de metastaze cerebrale parenchimotoase la momentul inițial, incluzând leziuni țintă și non-țintă. Nu include pacienți cu leziuni durale exclusiv.
5. Intervalul de încredere bilateral exact de 95%, calculat prin metoda Clopper-Pearson
6. Controlarea testului Cochran-Mantel-Haenszel pentru factorii de stratificare (prezență sau antecedente de metastaze cerebrale, indicele Grupului Ectic pentru Cooperare în Oncologie (Eastern Cooperative Oncology Group) și regiunea pe plan global)
7. Calculată prin metoda de transformare dublu logaritmică complementară

Figura 1. Curbele Kaplan-Meier privind supraviețuirea fără evoluția bolii (conform ACIRO)



Pacienți cu risc	Luni de la randomizare												
TUC+Tras+Cape	320	235	152	98	40	29	15	10	8	4	2	1	0
Pbo+Tras+Ca	160	94	45	27	6	4	2	1	1	0	0	0	0

Figura 2. Curbele Kaplan-Meier privind supraviețuirea fără evoluția bolii (conform ACIRO) la pacienții cu metastaze cerebrale

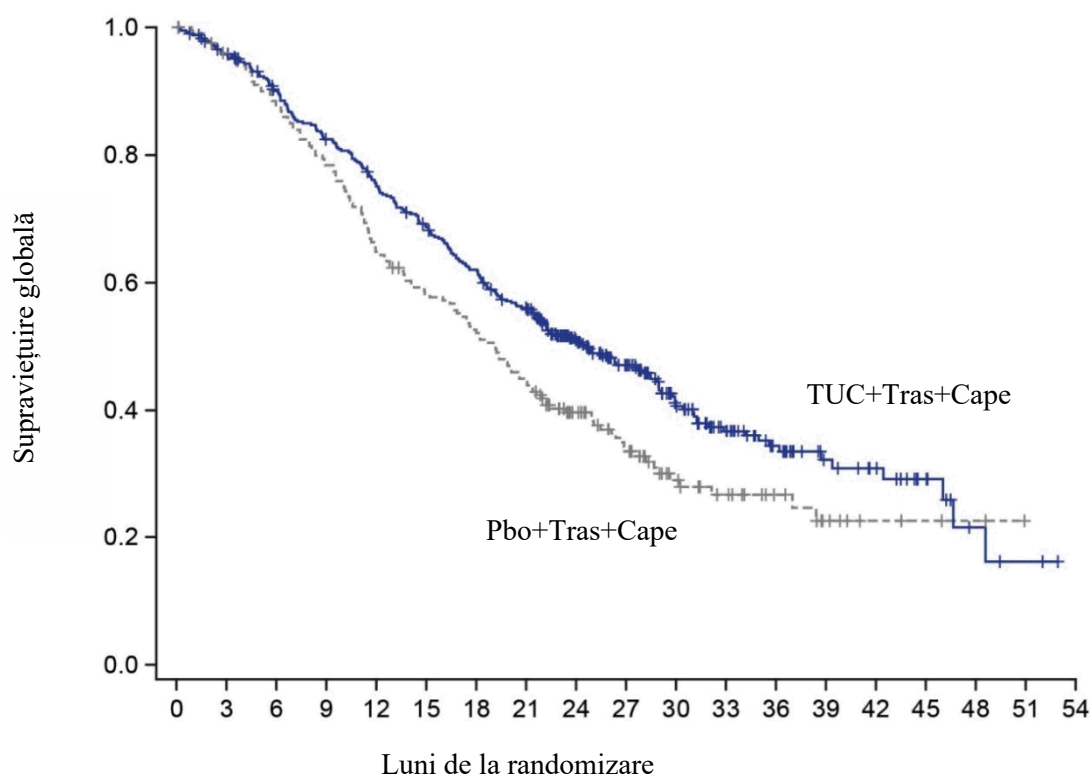


Număr de pacienți cu risc	Luni de la randomizare												
TUC+Tras+Cape	198	144	78	45	14	8	2	1	1	1	1	1	0
Pbo+Tras+Cape	93	49	12	4	0	0	0	0	0	0	0	0	0

Conform planificării pe baza protocolului, la aproximativ doi ani după randomizarea ultimului pacient, analiza SG finală a fost efectuată pe baza a 370 de evenimente, care au corespuns unei urmăririi mediane de 29,6 luni. SG mediană a fost de 24,7 luni (ÎÎ 95%: 21,6, 28,9) pentru pacienții din brațul cu tucatinib + trastuzumab + capecitabină în comparație cu 19,2 luni (ÎÎ 95%: 16,4, 21,4) pentru pacienții

din brațul cu placebo + trastuzumab + capecitabină (HR = 0,725; ÎI 95%: 0,585, 0,898). Analiza SG finală este prezentă în Figura 3.

Figura 3. Curbele Kaplan-Meier privind supraviețuirea globală (analiza finală)



Număr de pacienți cu risc

	0	3	6	9	12	15	18	21	24	27	30	33	36	39	42	45	48	51	54
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

Copii și adolescenți

Agencia Europeană pentru Medicamente a acordat o derogare de la obligația de depunere a rezultatelor studiilor efectuate cu TUKYSA la toate subgrupele de copii și adolescenți în neoplasmale mamare maligne (vezi pct. 4.2 pentru informații privind utilizarea la copii și adolescenți).

5.2 Proprietăți farmacocinetice

Expunerea plasmatică la tucatinib (ASC_{inf} și C_{max}) au demonstrat creșteri proporționale cu doza la doze orale de la 50 la 300 mg (0,17-1 ori doza recomandată). Tucatinibul a prezentat o acumulare de 1,7 ori pentru ASC și o acumulare de 1,5 ori pentru C_{max} după administrarea a 300 mg tucatinib de două ori pe zi timp de 14 zile. Timpul până la starea de echilibru a fost de aproximativ 4 zile.

Absorbție

După o doză orală unică de 300 mg tucatinib, timpul median până la concentrația plasmatică maximă a fost de aproximativ 2,0 ore (interval: 1,0-4,0 ore).

Efectele alimentelor

După administrarea unei doze unice de tucatinib la 11 subiecți după o masă bogată în grăsimi (aproximativ 58% grăsimi, 26% carbohidrați și 16% proteine), ASC_{inf} medie a crescut de 1,5 ori, T_{max} a crescut de la 1,5 ore la 4,0 ore, iar C_{max} nu s-a modificat. Efectul alimentelor asupra parametrilor farmacocinetici ai tucatinibului nu a fost semnificativ din punct de vedere clinic; prin urmare, tucatinibul poate fi administrat fără a ține cont de consumul de alimente.

Distribuție

Volumul de distribuție aparent al tucatinibului a fost de aproximativ 1670 L la subiecții sănătoși după o doză unică de 300 mg. Legarea de proteinele plasmatică a fost de 97,1% la concentrații relevante din punct de vedere clinic.

Metabolizare

Tucatinibul este metabolizat în principal prin intermediul izoenzimei CYP2C8 și într-o măsură mai mică prin intermediul CYP3A și aldehidoxidază.

Studii in vitro privind interacțiunile medicamentoase

Tucatinibul este un substrat al CYP2C8 și CYP3A.

Tucatinibul este un inhibitor reversibil al CYP2C8 și CYP3A și un inhibitor dependent de timp al CYP3A, la concentrații relevante din punct de vedere clinic.

Tucatinibul are un potențial redus de a inhiba CYP1A2, CYP2B6, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6 și UGT1A1 la concentrații relevante din punct de vedere clinic.

Tucatinibul este un substrat al gp-P și BCRP. Tucatinibul nu este un substrat al OAT1, OAT3, OCT1, OCT2, OATP1B1, OATP1B3, MATE1, MATE2-K și BSEP.

Tucatinibul inhibă transportul mediat de MATE1/MATE2-K al metforminei și transportul mediat de OCT2/MATE1 al creatininei. Creșterea valorilor serice ale creatininei, observată în studiile clinice efectuate cu tucatinib, este cauzată de inhibarea secreției tubulare a creatininei prin intermediul OCT2 și MATE1.

Eliminare

După o doză orală unică de 300 mg, tucatinibul se elimină din plasmă cu o medie geometrică a timpului de înjumătățire plasmatică de aproximativ 8,5 ore și un clearance aparent de 148 l/h la subiecții sănătoși.

Excreție

Tucatinibul se elimină predominant pe cale hepato-biliară și nu se elimină în măsură apreciabilă pe cale renală. După o doză orală unică de 300 mg ¹⁴C-tucatinib, un procent de aproximativ 85,8% din doza totală marcată cu izotopi radioactivi a fost recuperat în materiile fecale (15,9% din doza administrată sub formă de tucatinib nemodificat) și 4,1% în urină, cu un procent total de recuperare de 89,9% în interval de 312 ore de la administrarea dozei. În plasmă, un procent de aproximativ 75,6% din radioactivitatea plasmatică a fost nemodificat, un procent de 19% a fost atribuit metaboliților identificați și un procent de aproximativ 5% a fost neatribuit.

Grupe speciale de pacienți

Pe baza analizei de farmacocinetică populațională în funcție de caracteristicile demografice, vârsta (<65 ani (N=211); ≥65 ani (N=27)), albumina (25,0 - 52,0 g/L), clearance-ul creatininei (CL_{cr} 60 - 89 ml/min (N=89); CL_{cr} 30 - 59 ml/min (N=5)), greutatea corporală (40,7 - 138,0 kg) și rasa (caucaziană (N=168), negroidă (N=53) sau asiatică (N=10)) nu au avut efecte semnificative din punct de vedere clinic asupra expunerii la tucatinib. Nu sunt disponibile date privind subiecții cu afectare severă a funcției renale.

Insuficiență renală

Parametrii farmacocinetici ai tucatinibului nu au fost evaluați în cadrul unui studiu dedicat insuficienței renale.

Insuficiență hepatică

Insuficiența hepatică ușoară (clasa A Child Pugh) și moderată (clasa B Child Pugh) nu a avut efecte relevante din punct de vedere clinic asupra expunerii la tucatinib. ASC_{inf} a tucatinibului a crescut de 1,6 ori la subiecții cu insuficiență hepatică severă (clasa C Child Pugh) comparativ cu subiecții cu

funcție hepatică normală. Nu sunt disponibile date privind pacienții cu cancer mamar cu afectare severă a funcției hepatice.

5.3 Date preclinice de siguranță

Nu au fost efectuate studii de carcinogenitate cu tucatinib.

Tucatinibul nu a fost clastogen sau mutagen în cadrul unei baterii standard de analize de genotoxicitate.

În cadrul studiilor privind toxicitatea după doze repetate efectuate la șobolan, au fost observate următoarele efecte: diminuarea chistului de corp galben/corp luteal, creșterea numărului de celule interstițiale la nivel ovarian, atrofie a uterului și mucificare vaginală, la doze de ≥ 6 mg/kg/ zi administrate de două ori pe zi, echivalent cu de 0,09 ori expunerea la om, pe baza ASC₀₋₁₂ la doza recomandată. Nu au fost observate efecte histologice asupra sistemului reproducător masculin sau feminin la macacul crabivivor sau asupra sistemului reproducător masculin la șobolan, la doze rezultate din expuneri de până la 8 ori (macac) sau 13 ori (șobolan) mai mari decât expunerea la om la doza recomandată pe baza ASC₀₋₁₂.

Au fost efectuate studii privind dezvoltarea embriofetală la iepure și șobolan. La femelele de iepure gestante au fost observate următoarele efecte: resorbție crescută, procent scăzut de fete vii și malformații scheletice, viscerale și externe la fete, la doze de ≥ 90 mg/kg/ zi; la această doză, expunerea maternă este aproximativ echivalentă cu expunerea la om, la doza recomandată pe baza ASC. La femelele de șobolan gestante au fost observate următoarele efecte: scădere ponderală maternală și creștere ponderală la doze de ≥ 90 mg/kg/zi. Au fost observate efecte fetale de scădere ponderală și întârziere a osificării la doze ≥ 120 mg/kg/ zi; la această doză, expunerea maternă este de aproximativ 6 ori mai mare decât expunerea la om, la doza recomandată pe baza ASC.

6. PROPRIETĂȚI FARMACEUTICE

6.1 Lista excipienților

Nucleul comprimatului

Copovidonă (E1208)

Crospovidonă (E1202)

Clorură de sodiu

Clorură de potasiu (E508)

Bicarbonat de sodiu (E500)

Dioxid de siliciu coloidal anhidru (E551)

Stearat de magneziu

Celuloză microcristalină

Filmul comprimatului

Alcool polivinilic (E1203)

Dioxid de titan (E171)

Macrogol 4000 (E1521)

Talc (E553b)

Oxid galben de fier (E172)

6.2 Incompatibilități

Nu este cazul.

6.3 Perioada de valabilitate

2 ani.

6.4 Precauții speciale pentru păstrare

Acest medicament nu necesită condiții speciale de păstrare.

6.5 Natura și conținutul ambalajului

Blister din oPA/Al/PVC sigilat cu folie de aluminiu.

TUKYSA 50 mg comprimate filmate

Fiecare cutie conține 88 comprimate filmate (11 blistere a câte 8 comprimate).

TUKYSA 150 mg comprimate filmate

Fiecare cutie conține 84 comprimate filmate (21 blistere a câte 4 comprimate).

Este posibil ca nu toate mărimile de ambalaj să fie comercializate.

6.6 Precauții speciale pentru eliminarea reziduurilor

Orice medicament neutilizat sau material rezidual trebuie eliminat în conformitate cu reglementările locale.

7. DEȚINĂTORUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

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

8. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

TUKYSA 50 mg comprimate filmate: EU/1/20/1526/001
TUKYSA 150 mg comprimate filmate: EU/1/20/1526/002

9. DATA PRIMEI AUTORIZĂRI SAU A REÎNNOIRII AUTORIZAȚIEI

11 februarie 2021

10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI

Informații detaliate privind acest medicament sunt disponibile pe site-ul Agenției Europene pentru Medicamente <https://www.ema.europa.eu>.

ANEXA II

- A. FABRICANTUL (FABRICANȚII) RESPONSABIL(I) PENTRU ELIBERAREA SERIEI**
- B. CONDIȚII SAU RESTRICȚII PRIVIND FURNIZAREA ȘI UTILIZAREA**
- C. ALTE CONDIȚII ȘI CERINȚE ALE AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**
- D. CONDIȚII SAU RESTRICȚII CU PRIVIRE LA UTILIZAREA SIGURĂ ȘI EFICACE A MEDICAMENTULUI**

A. FABRICANTUL RESPONSABIL PENTRU ELIBERAREA SERIEI

Numele și adresa fabricantului responsabil pentru eliberarea seriei

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

B. CONDIȚII SAU RESTRICȚII PRIVIND FURNIZAREA ȘI UTILIZAREA

Medicament eliberat pe bază de prescripție medicală restrictivă (vezi anexa I: Rezumatul caracteristicilor produsului, pct. 4.2).

C. ALTE CONDIȚII ȘI CERINȚE ALE AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

- **Rapoartele periodice actualizate privind siguranța (RPAS)**

Cerințele pentru depunerea RPAS privind siguranța pentru acest medicament sunt prezentate în lista de date de referință și frecvențe de transmitere la nivelul Uniunii (lista EURD), menționată la articolul 107c alineatul (7) din Directiva 2001/83/CE și orice actualizări ulterioare ale acesteia publicată pe portalul web european privind medicamentele.

D. CONDIȚII SAU RESTRICȚII CU PRIVIRE LA UTILIZAREA SIGURĂ ȘI EFICACE A MEDICAMENTULUI

- **Planul de management al riscului (PMR)**

Deținătorul autorizației de punere pe piață (DAPP) se angajează să efectueze activitățile și intervențiile de farmacovigilență necesare detaliate în PMR aprobat și prezentat în modulul 1.8.2 al autorizației de punere pe piață și orice actualizări ulterioare aprobate ale PMR.

O versiune actualizată a PMR trebuie depusă:

- la cererea Agenției Europene pentru Medicamente;
- la modificarea sistemului de management al riscului, în special ca urmare a primirii de informații noi care pot duce la o schimbare semnificativă a raportului beneficiu/risc sau ca urmare a atingerii unui obiectiv important (de farmacovigilență sau de reducere la minimum a riscului).

ANEXA III
ETICHETAREA ȘI PROSPECTUL

A. ETICHETAREA

INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL SECUNDAR

CUTIE

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

TUKYSA 50 mg comprimate filmate
tucatinib

2. DECLARAREA SUBSTANȚEI ACTIVE

Fiecare comprimat filmat conține tucatinib 50 mg.

3. LISTA EXCIPIENȚILOR

Conține sodiu și potasiu. A se citi prospectul înainte de utilizare.

4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL

Comprimate filmate

88 comprimate filmate.

5. MODUL ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE

A se citi prospectul înainte de utilizare.
Pentru administrare orală.

6. ATENȚIONARE SPECIALĂ PRIVIND FAPTUL CĂ MEDICAMENTUL NU TREBUIE PĂSTRAT LA VEDEREA ȘI ÎNDEMÂNA COPIILOR

A nu se lăsa la vederea și îndemâna copiilor.

7. ALTĂ(E) ATENȚIONARE(ĂRI) SPECIALĂ(E), DACĂ ESTE(SUNT) NECESARĂ(E)

8. DATA DE EXPIRARE

EXP

9. CONDIȚII SPECIALE DE PĂSTRARE

Acest medicament nu necesită condiții speciale de păstrare.

10. PRECAUȚII SPECIALE PRIVIND ELIMINAREA MEDICAMENTELOR NEUTILIZATE SAU A MATERIALELOR REZIDUALE PROVENITE DIN ASTFEL DE MEDICAMENTE, DACĂ ESTE CAZUL

11. NUMELE ȘI ADRESA DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

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

12. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

EU/1/20/1526/001

13. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE

15. INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE

16. INFORMAȚII ÎN BRAILLE

TUKYSA 50 mg

17. IDENTIFICATOR UNIC - COD DE BARE BIDIMENSIONAL

cod de bare bidimensional care conține identificatorul unic.

18. IDENTIFICATOR UNIC - DATE LIZIBILE PENTRU PERSOANE

PC
SN
NN

**MINIMUM DE INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE BLISTER SAU PE FOLIE
TERMOSUDATĂ**

BLISTER

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

TUKYSA 50 mg comprimate
tucatinib

2. NUMELE DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

Pfizer Europe MA EEIG (ca siglă a DAPP)

3. DATA DE EXPIRARE

EXP

4. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

5. ALTE INFORMAȚII

INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL SECUNDAR**CUTIE****1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI**

TUKYSA 150 mg comprimate filmate
tucatinib

2. DECLARAREA SUBSTANȚEI ACTIVE

Fiecare comprimat filmat conține tucatinib 150 mg.

3. LISTA EXCIPIENȚILOR

Conține sodiu și potasiu. A se citi prospectul înainte de utilizare.

4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL

Comprimate filmate

84 comprimate filmate.

5. MODUL ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE

A se citi prospectul înainte de utilizare.
Pentru administrare orală.

6. ATENȚIONARE SPECIALĂ PRIVIND FAPTUL CĂ MEDICAMENTUL NU TREBUIE PĂSTRAT LA VEDEREA ȘI ÎNDEMÂNA COPIILOR

A nu se lăsa la vederea și îndemâna copiilor.

7. ALTĂ(E) ATENȚIONARE(ĂRI) SPECIALĂ(E), DACĂ ESTE(SUNT) NECESARĂ(E)**8. DATA DE EXPIRARE**

EXP

9. CONDIȚII SPECIALE DE PĂSTRARE

Acest medicament nu necesită condiții speciale de păstrare.

10. PRECAUȚII SPECIALE PRIVIND ELIMINAREA MEDICAMENTELOR NEUTILIZATE SAU A MATERIALELOR REZIDUALE PROVENITE DIN ASTFEL DE MEDICAMENTE, DACĂ ESTE CAZUL

11. NUMELE ȘI ADRESA DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

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

12. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

EU/1/20/1526/002

13. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE

15. INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE

16. INFORMAȚII ÎN BRAILLE

TUKYSA 150 mg

17. IDENTIFICATOR UNIC - COD DE BARE BIDIMENSIONAL

cod de bare bidimensional care conține identificatorul unic.

18. IDENTIFICATOR UNIC - DATE LIZIBILE PENTRU PERSOANE

PC
SN
NN

**MINIMUM DE INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE BLISTER SAU PE FOLIE
TERMOSUDATĂ**

BLISTER

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

TUKYSA 150 mg comprimate
tucatinib

2. NUMELE DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIATĂ

Pfizer Europe MA EEIG (ca siglă a DAPP)

3. DATA DE EXPIRARE

EXP

4. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

5. ALTE INFORMAȚII

B. PROSPECTUL

Prospect: Informații pentru pacient

TUKYSA 50 mg comprimate filmate TUKYSA 150 mg comprimate filmate tucatinib

▼ Acest medicament face obiectul unei monitorizări suplimentare. Acest lucru va permite identificarea rapidă de noi informații referitoare la siguranță. Puteți să fiți de ajutor raportând orice reacții adverse pe care le puteți avea. Vezi ultima parte de la pct. 4 pentru modul de raportare a reacțiilor adverse.

Citiți cu atenție și în întregime acest prospect înainte de a începe să luați acest medicament deoarece conține informații importante pentru dumneavoastră.

- Păstrați acest prospect. S-ar putea să fie necesar să-l recitiți.
- Dacă aveți orice întrebări suplimentare, adresați-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului.
- Acest medicament a fost prescris numai pentru dumneavoastră. Nu trebuie să-l dați altor persoane. Le poate face rău, chiar dacă au aceleași semne de boală ca dumneavoastră.
- Dacă manifestați orice reacții adverse, adresați-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului. Acestea includ orice posibile reacții adverse nemenționate în acest prospect. Vezi pct. 4.

Ce găsiți în acest prospect

1. Ce este TUKYSA și pentru ce se utilizează
2. Ce trebuie să știți înainte să luați TUKYSA
3. Cum să luați TUKYSA
4. Reacții adverse posibile
5. Cum se păstrează TUKYSA
6. Conținutul ambalajului și alte informații

1. Ce este TUKYSA și pentru ce se utilizează

Ce este TUKYSA

TUKYSA este un medicament pentru cancerul mamar. Conține substanța activă tucatinib și aparține unei clase de medicamente numite inhibitori de protein-kinază care împiedică creșterea anumitor tipuri de celule canceroase din corp.

Pentru ce se utilizează TUKYSA

TUKYSA se utilizează la adulții cu cancer mamar care:

- au un receptor (țintă) pe celulele canceroase numite receptorul 2 al factorului uman de creștere epidermică (cancer mamar HER2 pozitiv)
- s-a răspândit în afara tumorii inițiale sau la alte organe, de exemplu la creier, sau nu poate fi îndepărtat prin intervenție chirurgicală
- a fost tratat anterior cu anumite alte tratamente împotriva cancerului mamar

TUKYSA se administrează împreună cu alte două medicamente împotriva cancerului, **trastuzumab** și **capecitabină**. Sunt disponibile prospecte separate pentru aceste medicamente. **Rugați-l pe medicul dumneavoastră** să vă spună despre acestea.

Cum acționează TUKYSA

TUKYSA acționează blocând receptorii HER2 din celulele canceroase. HER2 produce semnale care pot ajuta cancerul să crească și, blocându-l, poate să încetinească creșterea celulelor canceroase sau poate să le omoare complet.

2. Ce trebuie să știți înainte să luați TUKYSA

Nu luați TUKYSA

- dacă sunteți alergic la tucatinib sau la oricare dintre celelalte componente ale acestui medicament (enumerare la pct. 6)

Atenționări și precauții

- Înainte să luați TUKYSA, adresați-vă medicului dumneavoastră dacă aveți probleme la ficat. În timpul tratamentului, medicul dumneavoastră va efectua analize pentru a verifica dacă ficatul dumneavoastră funcționează bine.
- TUKYSA poate provoca diaree severă. Adresați-vă imediat medicului dumneavoastră la primul semn de diaree (scaune moi) și dacă diareea este persistentă, însoțită de greață și/sau vărsături.
- TUKYSA poate avea efecte dăunătoare asupra unui copil nenăscut atunci când este luat de o femeie gravidă. Înainte să luați TUKYSA, adresați-vă medicului dumneavoastră dacă credeți că ați putea fi gravidă sau intenționați să rămâneți gravidă. Vezi pct. privind „Sarcina și alăptarea” de mai jos.

Copii și adolescenți

TUKYSA nu trebuie utilizat la copii și adolescenți cu vârsta sub 18 ani. Siguranța TUKYSA și cât de eficace este acesta nu au fost studiate la această grupă de vârstă.

TUKYSA împreună cu alte medicamente

Spuneți medicului dumneavoastră sau farmacistului dacă luați, ați luat recent sau s-ar putea să luați orice alte medicamente.

Unele medicamente pot afecta modul în care acționează TUKYSA sau TUKYSA poate afecta modul în care acționează acestea. Aceste medicamente includ unele medicamente din următoarele categorii:

- sunătoare – un medicament din plante utilizat pentru tratarea depresiei
- itraconazol, ketoconazol, voriconazol, posaconazol – utilizate pentru tratarea infecțiilor micotice
- rifampicină – utilizată pentru tratarea infecțiilor bacteriene,
- darunavir, saquinavir, tipranavir – utilizate pentru tratarea infecției cu HIV
- fenitoină, carbamazepină – utilizate pentru tratarea epilepsiei sau a unei afecțiuni dureroase a feței numită nevralgie de trigemen sau pentru ținerea sub control a tulburărilor grave ale stării de dispoziție atunci când alte medicamente nu au efect
- buspironă – utilizată pentru tratarea anumitor probleme psihice
- sirolimus, tacrolimus - utilizate pentru a ține sub control răspunsul imunitar al organismului după un transplant
- digoxină – utilizată pentru tratarea problemelor la inimă
- lomitapidă, lovastatin – utilizate pentru tratarea concentrațiilor anormale de colesterol
- alfentanil - utilizat pentru ameliorarea durerii
- avanafil, vardenafil – utilizate pentru tratarea disfuncției erectile
- darifenacin – utilizat pentru tratarea incontinenței urinare
- midazolam, triazolam – utilizate pentru tratarea convulsiilor, tulburărilor anxioase, atacurilor de panică, agitației și insomniei
- repaglinidă – utilizată pentru tratarea diabetului zaharat de tip 2
- ebastină – un antihistaminic utilizat pentru tratarea rinitei alergice sezoniere și perene și rino-conjunctivitei.
- everolimus, ibrutinib – utilizate pentru tratarea anumitor tipuri de cancer
- naloxegol – utilizat pentru tratarea constipației

Sarcina și alăptarea

TUKYSA poate avea efecte dăunătoare asupra unui copil nenăscut atunci când este luat de o femeie gravidă. Medicul dumneavoastră vă va efectua un test de sarcină înainte de a începe să luați TUKYSA.

- Dacă sunteți **gravidă**, credeți că **ați putea fi gravidă** sau **intenționați să rămâneți gravidă**, **adresați-vă medicului** pentru recomandări înainte de a lua acest medicament. Medicul va evalua beneficiul potențial pentru dumneavoastră în raport cu riscul pentru copilul nenăscut.
- **Utilizați o metodă contraceptivă fiabilă** pentru a evita să rămâneți gravidă în timp ce luați TUKYSA și timp de cel puțin o săptămână după ultima doză.
- **Dacă sunteți bărbat și aveți o parteneră sexuală care poate să rămână gravidă**, **utilizați o metodă contraceptivă fiabilă** pentru a evita apariția unei sarcini în timp ce luați TUKYSA și timp de cel puțin o săptămână după ultima doză.
- Dacă **rămâneți gravidă** în timpul tratamentului cu TUKYSA, **spuneți medicului dumneavoastră**. Medicul va evalua beneficiul potențial pe care l-ar presupune pentru dumneavoastră continuarea administrării acestui medicament și riscul pentru copilul nenăscut.

Nu se cunoaște dacă TUKYSA trece în laptele matern.

- Dacă **alăptați** sau **intenționați să alăptați**, **adresați-vă medicului** pentru recomandări înainte de a lua acest medicament. Nu trebuie să alăptați în timpul tratamentului cu TUKYSA și timp de cel puțin o săptămână după ultima doză. Adresați-vă medicului pentru a discuta despre cea mai bună modalitate de a vă hrăni copilul în timpul tratamentului.

Dacă aveți orice întrebări, **adresați-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului** pentru recomandări înainte de a lua TUKYSA.

Conducerea vehiculelor și folosirea utilajelor

Nu se anticipează ca TUKYSA să vă afecteze capacitatea de a conduce vehicule sau de a folosi utilaje. Cu toate acestea, dumneavoastră trebuie să decideți dacă puteți să conduceți un vehicul sau să îndepliniți alte sarcini care necesită concentrare crescută.

TUKYSA conține sodiu și potasiu

Acest medicament conține 55,3 mg sodiu (componenta principală stabilă/sare de masă) în fiecare doză de 300 mg. Aceasta este echivalentă cu 2,75% din doza maximă zilnică recomandată de sodiu pentru un adult.

Acest medicament conține 60,6 mg potasiu per doză de 300 mg. Acest lucru trebuie avut în vedere la pacienții cu funcție renală diminuată sau la pacienții care urmează o dietă cu conținut controlat de potasiu.

3. Cum să luați TUKYSA

Luați întotdeauna acest medicament exact așa cum v-a spus medicul dumneavoastră sau farmacistul. Discutați cu medicul dumneavoastră sau cu farmacistul dacă nu sunteți sigur.

Doze

Doza recomandată este de 300 mg (două comprimate de 150 mg) administrate orală de două ori pe zi.

Medicul dumneavoastră vă poate modifica doza de TUKYSA dacă prezentați anumite reacții adverse. Pentru a putea lua o doză mai mică, medicul dumneavoastră vă poate prescrie comprimate de 50 mg.

Mod de administrare

TUKYSA poate fi luat cu alimente sau între mese.

- Înghițiți comprimatele întregi, unul după altul.
- Luați dozele la un interval de aproximativ 12 ore una de cealaltă, la aproximativ aceleași ore în fiecare zi.
- Nu mestecați și nu zdrobiți comprimatul.

- Nu luați o doză suplimentară dacă vomitați după ce ați luat TUKYSA, ci continuați cu următoarea doză programată.

Dacă luați mai mult TUKYSA decât trebuie

Adresați-vă imediat unui medic sau farmacist. Dacă este posibil, arătați-le ambalajul.

Dacă uitați să luați TUKYSA

Nu luați o doză dublă pentru a compensa doza uitată. Este suficient să luați doza următoare la ora programată.

Dacă încetați să luați TUKYSA

TUKYSA este un tratament de lungă durată, prin urmare trebuie luat continuu. **Nu încetați să luați TUKYSA** fără să discutați cu medicul dumneavoastră.

În timp ce luați TUKYSA

- În funcție de reacțiile adverse pe care le aveți, medicul dumneavoastră vă poate recomanda să reduceți doza sau să opriți temporar tratamentul.
- De asemenea, medicul dumneavoastră va verifica funcționarea ficatului dumneavoastră în timpul tratamentului cu TUKYSA.

4. Reacții adverse posibile

Ca toate medicamentele, acest medicament poate provoca reacții adverse, cu toate că nu apar la toate persoanele. Următoarele reacții adverse pot surveni în timpul utilizării acestui medicament.

Foarte frecvente (pot afecta mai mult de 1 din 10 persoane):

- diaree;
- greață (senzație de rău);
- vărsături (stare de rău);
- leziuni la nivelul gurii, inflamație la nivelul gurii, ulceratii la nivelul gurii;
- probleme la ficat, care pot determina mâncărimi, îngălbenirea albului ochilor și a pielii, urină de culoare închisă și durere ori disconfort în zona din dreapta sus a stomacului;
- erupție trecătoare pe piele;
- dureri articulare;
- scădere în greutate;
- sângerări nazale.

Dacă observați orice reacții adverse, **adresați-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului.**

Raportarea reacțiilor adverse

Dacă manifestați orice reacții adverse, adresați-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului. Acestea includ orice posibile reacții adverse nementionate în acest prospect. De asemenea, puteți raporta reacțiile adverse direct prin intermediul sistemului național de raportare, așa cum este menționat în [Anexa V](#).

Raportând reacțiile adverse, puteți contribui la furnizarea de informații suplimentare privind siguranța acestui medicament.

5. Cum se păstrează TUKYSA

Nu lăsați acest medicament la vederea și îndemâna copiilor.

Nu utilizați acest medicament după data de expirare înscrisă pe blister și cutie. Data de expirare se referă la ultima zi a lunii respective.

Acest medicament nu necesită condiții speciale de păstrare.

Nu aruncați niciun medicament pe calea apei sau a reziduurilor menajere. Întrebați farmacistul cum să aruncați medicamentele pe care nu le mai folosiți. Aceste măsuri vor ajuta la protejarea mediului.

6. Conținutul ambalajului și alte informații

Ce conține TUKYSA

Substanța activă este tucatinib. Fiecare comprimat filmat conține fie 50 mg, fie 150 mg de tucatinib.

Celelalte componente sunt:

- Nucleul comprimatului - copovidonă, crosopovidonă, clorură de sodiu, clorură de potasiu, bicarbonat de sodiu, dioxid de siliciu coloidal anhidru, stearat de magneziu, celuloză microcristalină (vezi pct. 2 „TUKYSA conține sodiu și potasiu”).
- Filmul comprimatului - alcool polivinilic, dioxid de titan, macrogol, talc, oxid galben de fier.

Cum arată TUKYSA și conținutul ambalajului

TUKYSA comprimate filmate (comprimate) 50 mg sunt rotunde, de culoare galbenă și marcate cu textul „TUC” pe o față și „50” pe cealaltă față.

TUKYSA comprimate filmate (comprimate) 150 mg sunt de formă ovală, de culoare galbenă și marcate cu textul „TUC” pe o față și „150” pe cealaltă față.

TUKYSA este disponibil în blistere din folie de aluminiu. Fiecare ambalaj conține:

TUKYSA 50 mg comprimate filmate

- 88 comprimate (11 blistere a câte 8 comprimate).

TUKYSA 150 mg comprimate filmate

- 84 comprimate (21 blistere a câte 4 comprimate).

Este posibil ca nu toate mărimile de ambalaj să fie comercializate.

Deținătorul autorizației de punere pe piață

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

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

Pentru orice informații referitoare la acest medicament, vă rugăm să contactați reprezentanța locală a deținătorului autorizației de punere pe piață:

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 (Ćipru/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

Acest prospect a fost revizuit în

Informații detaliate privind acest medicament sunt disponibile pe site-ul Agenției Europene pentru Medicamente: <https://www.ema.europa.eu>.