

ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ Ι
ΠΕΡΙΛΗΨΗ ΤΩΝ ΧΑΡΑΚΤΗΡΙΣΤΙΚΩΝ ΤΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

▼ Το φάρμακο αυτό τελεί υπό συμπληρωματική παρακολούθηση. Αυτό θα επιτρέψει το γρήγορο προσδιορισμό νέων πληροφοριών ασφάλειας. Ζητείται από τους επαγγελματίες υγείας να αναφέρουν οποιοσδήποτε πιθανολογούμενες ανεπιθύμητες ενέργειες. Βλ. παράγραφο 4.8 για τον τρόπο αναφοράς ανεπιθύμητων ενεργειών.

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

TUKYSA 50 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία
TUKYSA 150 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία

2. ΠΟΙΟΤΙΚΗ ΚΑΙ ΠΟΣΟΤΙΚΗ ΣΥΝΘΕΣΗ

TUKYSA 50 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία
Κάθε επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο περιέχει 50 mg τουκατινίμης.

TUKYSA 150 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία
Κάθε επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο περιέχει 150 mg τουκατινίμης.

Έκδοχα με γνωστή δράση:

Κάθε επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο των 150 mg περιέχει 27,64 mg νατρίου και 30,29 mg καλίου.

Μια δόση TUKYSA των 300 mg περιέχει 55,3 mg νατρίου και 60,6 mg καλίου.

Για τον πλήρη κατάλογο των εκδόχων, βλ. παράγραφο 6.1.

3. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ

Επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο.

TUKYSA 50 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία

Στρογγυλό, κίτρινο, επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο, χαραγμένο με την ένδειξη «TUC» στη μία πλευρά και «50» στην άλλη πλευρά. Το δισκίο των 50 mg έχει διάμετρο περίπου 8 mm.

TUKYSA 150 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία

Ωοειδούς σχήματος, κίτρινο, επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο, χαραγμένο με την ένδειξη «TUC» στη μία πλευρά και «150» στην άλλη πλευρά. Το δισκίο των 150 mg έχει μήκος περίπου 17 mm και πλάτος 7 mm.

4. ΚΛΙΝΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

4.1 Θεραπευτικές ενδείξεις

Το TUKYSA ενδείκνυται σε συνδυασμό με τραστοζουμάμη και καπεσιταβίνη για τη θεραπεία ενηλίκων ασθενών με HER2-θετικό, τοπικά προχωρημένο ή μεταστατικό καρκίνο του μαστού οι οποίοι έχουν λάβει τουλάχιστον 2 προηγούμενες αντι-HER2 θεραπευτικές αγωγές.

4.2 Δοσολογία και τρόπος χορήγησης

Η θεραπεία με το TUKYSA πρέπει να ξεκινά και να παρακολουθείται από ιατρό έμπειρο στη χορήγηση αντικαρκινικών φαρμακευτικών προϊόντων.

Δοσολογία

Η συνιστώμενη δόση είναι 300 mg τουκατινίμπης (δύο δισκία των 150 mg) λαμβανόμενα συνεχώς δύο φορές την ημέρα σε συνδυασμό με τραστουζουμάμπη και καπεσιταβίνη, στις δόσεις που περιγράφονται στον πίνακα 1. Ανατρέξτε στην Περίληψη των Χαρακτηριστικών του Προϊόντος (ΠΧΠ) για τη συγχορηγούμενη τραστουζουμάμπη και καπεσιταβίνη για πρόσθετες πληροφορίες. Τα συστατικά της θεραπείας μπορούν να χορηγηθούν με οποιαδήποτε σειρά.

Πίνακας 1: Συνιστώμενη δοσολόγηση

Θεραπεία	Δόση	Ημέρες θεραπείας	Χρονοδιάγραμμα σχετικά με την πρόσληψη τροφής
Τουκατινίμπη	300 mg από του στόματος δύο φορές την ημέρα	Συνεχώς	Με ή χωρίς ένα γεύμα
Καπεσιταβίνη	1.000 mg/m ² από του στόματος δύο φορές την ημέρα	Ημέρες 1 έως 14 κάθε 21 ημέρες	Εντός 30 λεπτών μετά από ένα γεύμα
Τραστουζουμάμπη Ενδοφλέβια δοσολόγηση Αρχική δόση Επακόλουθες δόσεις	8 mg/kg ενδοφλεβίως 6 mg/kg ενδοφλεβίως	Ημέρα 1 Κάθε 21 ημέρες	Δεν εφαρμόζεται
Η Υποδόρια δοσολόγηση	600 mg υποδορίως	Κάθε 21 ημέρες	

Η θεραπεία με το TUKYSA πρέπει να συνεχιστεί μέχρι την εξέλιξη της νόσου ή μη αποδεκτή τοξικότητα.

Παράλειψη δόσης

Σε περίπτωση παράλειψης μιας δόσης, ο ασθενής πρέπει να πάρει την επόμενη δόση στην κανονικά προγραμματισμένη ώρα.

Τροποποίηση της δόσης

Οι συνιστώμενες τροποποιήσεις της δόσης της τουκατινίμπης για ασθενείς με ανεπιθύμητες ενέργειες (βλ. παράγραφο 4.8) παρέχονται στους Πίνακες 2 και 3. Ανατρέξτε στην ΠΧΠ για τη συγχορηγούμενη τραστουζουμάμπη και καπεσιταβίνη για τις τροποποιήσεις της δόσης για τοξικότητες που πιθανολογείται ότι προκλήθηκαν από αυτές τις θεραπείες.

Πίνακας 2: Συνιστώμενες μειώσεις της δόσης της τουκατινίμπης για ανεπιθύμητες ενέργειες

Δοσολογικό επίπεδο	Δόση τουκατινίμπης
Συνιστώμενη δόση έναρξης	300 mg δύο φορές την ημέρα
Πρώτη μείωση της δόσης	250 mg δύο φορές την ημέρα
Δεύτερη μείωση της δόσης	200 mg δύο φορές την ημέρα
Τρίτη μείωση της δόσης	150 mg δύο φορές την ημέρα ¹

1. Το TUKYSA πρέπει να διακόπτεται οριστικά σε ασθενείς που δεν μπορούν να ανεχθούν 150 mg από του στόματος δύο φορές την ημέρα.

Πίνακας 3: Συνιστώμενες τροποποιήσεις της δόσης της τουκατινίμης για ανεπιθύμητες ενέργειες

Ανεπιθύμητη ενέργεια	Σοβαρότητα ¹	Τροποποίηση της δοσολογίας της τουκατινίμης
Διάρροια	Βαθμού 1 και 2	Δεν απαιτείται τροποποίηση της δόσης.
	Βαθμού 3 χωρίς αντιδιαρροϊκή θεραπεία	Ξεκινήστε ή εντατικοποιήστε την κατάλληλη ιατρική θεραπεία. Διακόψτε προσωρινά την τουκατινίμη μέχρι την ανάκαμψη σε \leq Βαθμού 1, κατόπιν συνεχίστε την τουκατινίμη στο ίδιο δοσολογικό επίπεδο.
	Βαθμού 3 με αντιδιαρροϊκή θεραπεία	Ξεκινήστε ή εντατικοποιήστε την κατάλληλη ιατρική θεραπεία. Διακόψτε προσωρινά την τουκατινίμη μέχρι την ανάκαμψη σε \leq Βαθμού 1, κατόπιν συνεχίστε την τουκατινίμη στο επόμενο χαμηλότερο δοσολογικό επίπεδο.
	Βαθμού 4	Διακόψτε οριστικά την τουκατινίμη.
Αυξημένη ALT, AST ή χολερυθρίνη ²	Βαθμού 1 χολερυθρίνη ($> \text{ULN}$ έως $1,5 \times \text{ULN}$)	Δεν απαιτείται τροποποίηση της δόσης.
	Βαθμού 2 χολερυθρίνη ($> 1,5$ έως $3 \times \text{ULN}$)	Διακόψτε προσωρινά την τουκατινίμη μέχρι την ανάκαμψη σε \leq Βαθμού 1, κατόπιν συνεχίστε την τουκατινίμη στο ίδιο δοσολογικό επίπεδο.
	Βαθμού 3 ALT ή AST (> 5 έως $20 \times \text{ULN}$) Ή Βαθμού 3 χολερυθρίνη (> 3 έως $10 \times \text{ULN}$)	Διακόψτε προσωρινά την τουκατινίμη μέχρι την ανάκαμψη σε \leq Βαθμού 1, κατόπιν συνεχίστε την τουκατινίμη στο επόμενο χαμηλότερο δοσολογικό επίπεδο.
	Βαθμού 4 ALT ή AST ($> 20 \times \text{ULN}$) Ή Βαθμού 4 χολερυθρίνη ($> 10 \times \text{ULN}$)	Διακόψτε οριστικά την τουκατινίμη.
	ALT ή AST $> 3 \times \text{ULN}$ ΚΑΙ Χολερυθρίνη $> 2 \times \text{ULN}$	Διακόψτε οριστικά την τουκατινίμη.

Ανεπιθύμητη ενέργεια	Σοβαρότητα ¹	Τροποποίηση της δοσολογίας της τουκατινίμπης
Άλλες ανεπιθύμητες ενέργειες	Βαθμού 1 και 2	Δεν απαιτείται τροποποίηση της δόσης.
	Βαθμού 3	Διακόψτε προσωρινά την τουκατινίμπη μέχρι την ανάκαμψη σε \leq Βαθμού 1, κατόπιν συνεχίστε την τουκατινίμπη στο επόμενο χαμηλότερο δοσολογικό επίπεδο.
	Βαθμού 4	Διακόψτε οριστικά την τουκατινίμπη.

1. Βαθμοί με βάση τα Κριτήρια Συνήθους Ορολογίας για Ανεπιθύμητες Ενέργειες (Common Terminology Criteria for Adverse Events) του Εθνικού Αντικαρκινικού Ινστιτούτου των ΗΠΑ (National Cancer Institute) έκδοση 4.03
2. Συντομογραφίες: ULN = ανώτερο φυσιολογικό όριο, ALT = αλανινική αμινοτρανσφεράση, AST = ασπαρτική αμινοτρανσφεράση

Συγχορήγηση με αναστολείς του CYP2C8

Η ταυτόχρονη χρήση με ισχυρούς αναστολείς του CYP2C8 θα πρέπει να αποφεύγεται. Εάν η συγχορήγηση με έναν ισχυρό αναστολέα του CYP2C8 δεν μπορεί να αποφευχθεί, η δόση έναρξης της τουκατινίμπης πρέπει να μειωθεί σε 100 mg από του στόματος δύο φορές την ημέρα. Μετά τη διακοπή του ισχυρού αναστολέα του CYP2C8 για 3 ημίσεις ζωής αποβολής, η δόση της τουκατινίμπης που λαμβανόταν πριν από την έναρξη του αναστολέα πρέπει να συνεχιστεί (βλ. παράγραφο 4.4 και παράγραφο 4.5). Η παρακολούθηση για τοξικότητα του TUKYSA πρέπει να αυξηθεί όταν χορηγείται με μέτριους αναστολείς του CYP2C8.

Ειδικοί πληθυσμοί

Ηλικιωμένοι

Δεν απαιτείται προσαρμογή της δόσης σε ασθενείς ηλικίας \geq 65 ετών (βλ. παράγραφο 5.2). Η τουκατινίμπη δεν έχει διερευνηθεί σε ασθενείς ηλικίας άνω των 80 ετών.

Νεφρική δυσλειτουργία

Δεν απαιτείται προσαρμογή της δόσης σε ασθενείς με ήπια, μέτρια ή σοβαρή νεφρική δυσλειτουργία (βλ. παράγραφο 5.2).

Ηπατική δυσλειτουργία

Δεν απαιτείται προσαρμογή της δόσης σε ασθενείς με ήπια ή μέτρια ηπατική δυσλειτουργία (βλ. παράγραφο 5.2). Για ασθενείς με σοβαρή ηπατική δυσλειτουργία (Child-Pugh C), συνιστάται μειωμένη δόση έναρξης 200 mg από του στόματος δύο φορές την ημέρα.

Παιδιατρικός πληθυσμός

Η ασφάλεια και η αποτελεσματικότητα του TUKYSA σε παιδιατρικούς ασθενείς δεν έχουν τεκμηριωθεί. Δεν υπάρχουν διαθέσιμα δεδομένα.

Τρόπος χορήγησης

Το TUKYSA προορίζεται για από στόματος χρήση. Τα δισκία πρέπει να καταπίνονται ολόκληρα και δεν πρέπει να μασώνται, να θρυμματίζονται ή να διαχωρίζονται πριν από την κατάποση (βλ. παράγραφο 5.2).

Το TUKYSA πρέπει να λαμβάνεται με μεσοδιάστημα περίπου 12 ωρών, την ίδια ώρα κάθε μέρα, με ή χωρίς ένα γεύμα. Το TUKYSA μπορεί να λαμβάνεται ταυτόχρονα με την καπεσιταβίνη.

4.3 Αντενδείξεις

Υπερευαισθησία στη δραστική ουσία ή σε κάποιο από τα έκδοχα που αναφέρονται στην παράγραφο 6.1.

4.4 Ειδικές προειδοποιήσεις και προφυλάξεις κατά τη χρήση

Εργαστηριακές εξετάσεις

Αυξημένη ALT, AST και χολερυθρίνη

Αυξημένη ALT, AST και χολερυθρίνη έχουν αναφερθεί κατά τη διάρκεια της θεραπείας με τουκατινίμη (βλ. παράγραφο 4.8). Η ALT, η AST και η χολερυθρίνη πρέπει να παρακολουθούνται κάθε τρεις εβδομάδες ή όπως ενδείκνυται κλινικά. Με βάση τη σοβαρότητα της ανεπιθύμητης ενέργειας, η θεραπεία με τουκατινίμη πρέπει να διακοπεί προσωρινά, στη συνέχεια η δόση πρέπει να μειωθεί ή να διακοπεί οριστικά (βλ. παράγραφο 4.2).

Αυξημένη κρεατινίνη χωρίς μειωμένη νεφρική λειτουργία

Αύξηση της κρεατινίνης ορού (30% μέση αύξηση) έχει παρατηρηθεί λόγω της αναστολής της νεφρικής σωληναριακής μεταφοράς της κρεατινίνης χωρίς να επηρεάζεται η σπειραματική λειτουργία (βλ. παράγραφο 4.8). Εναλλακτικοί δείκτες όπως BUN, κυστατίνη C ή υπολογισμένος GFR, οι οποίοι δεν βασίζονται στην κρεατινίνη, μπορούν να ληφθούν υπόψη για τον καθορισμό του εάν επιβαρύνεται η νεφρική λειτουργία.

Διάρροια

Διάρροια, συμπεριλαμβανομένων σοβαρών συμβάντων όπως αφυδάτωση, υπόταση, οξεία νεφρική βλάβη και θάνατος, έχει αναφερθεί κατά τη διάρκεια της θεραπείας με την τουκατινίμη (βλ. παράγραφο 4.8). Εάν παρουσιαστεί διάρροια, αντιδιαρροϊκά πρέπει να χορηγηθούν όπως ενδείκνυται κλινικά. Για διάρροια Βαθμού ≥ 3 , η θεραπεία με τουκατινίμη πρέπει να διακοπεί προσωρινά, στη συνέχεια η δόση πρέπει να μειωθεί ή να διακοπεί οριστικά (βλ. παράγραφο 4.2). Διαγνωστικές εξετάσεις πρέπει να πραγματοποιηθούν όπως ενδείκνυται κλινικά για να αποκλειστούν φλεγμονώδη αίτια διάρροιας Βαθμού 3 ή 4 ή διάρροιας οποιουδήποτε βαθμού με χαρακτηριστικά επιπλοκών (αφυδάτωση, πυρετός, ουδετεροπενία).

Τοξικότητα εμβρύου

Με βάση τα ευρήματα από μελέτες σε ζώα και τον μηχανισμό δράσης της, η τουκατινίμη μπορεί να προκαλέσει επιβλαβείς επιδράσεις στο έμβryo όταν χορηγείται σε έγκυο γυναίκα. Σε μελέτες αναπαραγωγής σε ζώα, η χορήγηση της τουκατινίμης σε έγκυα κουνέλια κατά τη διάρκεια της οργανογένεσης προκάλεσε εμβρυϊκές ανωμαλίες στα κουνέλια σε εκθέσεις της μητέρας παρόμοιες με τις κλινικές εκθέσεις στη συνιστώμενη δόση.

Οι έγκυες γυναίκες πρέπει να ενημερώνονται σχετικά με τον δυνητικό κίνδυνο για το έμβryo. Στις γυναίκες σε αναπαραγωγική ηλικία πρέπει να δίνεται η συμβουλή να χρησιμοποιούν αποτελεσματική αντισύλληψη κατά τη διάρκεια και έως τουλάχιστον 1 εβδομάδα μετά την τελευταία δόση της θεραπείας (βλ. παράγραφο 4.6). Στους άνδρες ασθενείς με γυναίκες συντρόφους σε αναπαραγωγική ηλικία θα πρέπει επίσης να δίνεται η συμβουλή να χρησιμοποιούν μια αποτελεσματική μέθοδο αντισύλληψης κατά τη διάρκεια και έως τουλάχιστον 1 εβδομάδα μετά την τελευταία δόση της θεραπείας.

Ευαίσθητα υποστρώματα του CYP3A

Η τουκατινίμη είναι ισχυρός αναστολέας του CYP3A. Ως εκ τούτου, η τουκατινίμη έχει τη δυνατότητα να αλληλεπιδράσει με φαρμακευτικά προϊόντα που μεταβολίζονται από το CYP3A, το οποίο μπορεί να οδηγήσει σε αυξημένες συγκεντρώσεις πλάσματος του άλλου προϊόντος (βλ. παράγραφο 4.5). Όταν η τουκατινίμη συγχωρηγείται με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα, η ΠΧΠ για το άλλο προϊόν θα πρέπει επίσης να λαμβάνεται υπόψη για συστάσεις σχετικά με τη συγχωρήγηση με αναστολείς του CYP3A. Η συγχωρηγούμενη θεραπεία τουκατινίμης με υποστρώματα του CYP3A

όταν οι αλλαγές στην ελάχιστη συγκέντρωση μπορεί να οδηγήσουν σε σοβαρές ή απειλητικές για τη ζωή ανεπιθύμητες ενέργειες θα πρέπει να αποφεύγεται. Εάν η ταυτόχρονη χρήση είναι αναπόφευκτη, η δοσολογία του υποστρώματος του CYP3A πρέπει να μειωθεί σύμφωνα με την ΠΧΠ του συγχωρηγούμενου φαρμακευτικού προϊόντος.

Υποστρώματα της P-gr

Η ταυτόχρονη χρήση τουκατινίμης με ένα υπόστρωμα της P-gr αύξησε τις συγκεντρώσεις πλάσματος του υποστρώματος της P-gr, το οποίο μπορεί να αυξήσει την τοξικότητα που σχετίζεται με ένα υπόστρωμα της P-gr. Μείωση της δόσης των υποστρωμάτων της P-gr (συμπεριλαμβανομένου ευαίσθητου εντερικού υποστρώματος όπως η δαβιγατράνη) πρέπει να εξεταστεί σύμφωνα με την ΠΧΠ του συγχωρηγούμενου φαρμακευτικού προϊόντος και τα υποστρώματα της P-gr πρέπει να χορηγούνται με προσοχή όταν αλλαγές στην ελάχιστη συγκέντρωση μπορεί να οδηγήσουν σε σοβαρές ή απειλητικές για τη ζωή τοξικότητες.

Ισχυροί επαγωγείς του CYP3A/μέτριοι επαγωγείς του CYP2C8

Η ταυτόχρονη χρήση τουκατινίμης με έναν ισχυρό επαγωγέα του CYP3A ή έναν μέτριο επαγωγέα του CYP2C8 μείωσε τις συγκεντρώσεις της τουκατινίμης, το οποίο μπορεί να μειώσει τη δραστηριότητα της τουκατινίμης. Η ταυτόχρονη χρήση με έναν ισχυρό επαγωγέα του CYP3A ή έναν μέτριο επαγωγέα του CYP2C8 πρέπει να αποφεύγεται.

Ισχυροί/μέτριοι αναστολείς του CYP2C8

Η ταυτόχρονη χρήση τουκατινίμης με έναν ισχυρό αναστολέα του CYP2C8 αύξησε τις συγκεντρώσεις της τουκατινίμης, το οποίο μπορεί να αυξήσει τον κίνδυνο τοξικότητας της τουκατινίμης. Η ταυτόχρονη χρήση με ισχυρούς αναστολείς του CYP2C8 πρέπει να αποφεύγεται (βλ. παράγραφο 4.2).

Δεν διατίθενται κλινικά δεδομένα σχετικά με τις επιπτώσεις της ταυτόχρονης χρήσης μέτριων αναστολέων του CYP2C8 στις συγκεντρώσεις της τουκατινίμης. Η παρακολούθηση για τοξικότητα της τουκατινίμης πρέπει να αυξηθεί με μέτριους αναστολείς του CYP2C8.

Πληροφορίες σχετικά με τα έκδοχα

Αυτό το φαρμακευτικό προϊόν περιέχει 55,3 mg νατρίου ανά δόση των 300 mg. Αυτό ισοδυναμεί με το 2,75% της συνιστώμενης μέγιστης ημερήσιας πρόσληψης νατρίου με την διατροφή για έναν ενήλικα.

Αυτό το φαρμακευτικό προϊόν περιέχει 60,6 mg καλίου ανά δόση των 300 mg. Αυτό πρέπει να λαμβάνεται υπόψη για ασθενείς οι οποίοι έχουν μειωμένη νεφρική λειτουργία ή βρίσκονται σε δίαιτα ελεγχόμενου καλίου (δίαιτα με χαμηλή περιεκτικότητα σε κάλιο).

4.5 Αλληλεπιδράσεις με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα και άλλες μορφές αλληλεπίδρασης

Η τουκατινίμη μεταβολίζεται κυρίως από το CYP2C8. Η τουκατινίμη είναι ένας βασισμένος στον μεταβολισμό παράγοντας αδρανοποίησης του CYP3A και αναστέλλει τους νεφρικούς μεταφορείς της μετφορμίνης και της κρεατινίνης. Η τουκατινίμη είναι ένα υπόστρωμα της P-gr.

Επιδράσεις άλλων φαρμακευτικών προϊόντων στην τουκατινίμη

Επαγωγείς του CYP3A/CYP2C8

Μια κλινική μελέτη αλληλεπιδράσεων φαρμάκων διαπίστωσε ότι η συγχωρήγηση μιας εφάπαξ δόσης 300 mg τουκατινίμης με ριφαμπικίνη (ισχυρός επαγωγέας του CYP3A και μέτριος επαγωγέας του CYP2C8) οδήγησε σε μείωση των συγκεντρώσεων της τουκατινίμης (0,6 φορές για τη C_{max} (90% CI: 0,5-0,8) και 0,5 φορές για την AUC (90% CI: 0,4-0,6)). Η συγχωρήγηση τουκατινίμης με ισχυρούς επαγωγείς του CYP3A ή μέτριους επαγωγείς του CYP2C8, όπως ριφαμπικίνη, φαινυτοΐνη, υπερικό

(St. John's wort) ή καρβαμαζεπίνη, θα πρέπει να αποφεύγεται καθώς αυτό μπορεί να οδηγήσει σε μειωμένη δραστηριότητα της τουκατινίμης (βλ. παράγραφο 4.4).

Αναστολείς του CYP2C8

Μια κλινική μελέτη αλληλεπιδράσεων φαρμάκων διαπίστωσε ότι η συγχορήγηση μιας εφάπαξ δόσης 300 mg τουκατινίμης με γεμφιβροζίλη (ισχυρός αναστολέας του CYP2C8) οδήγησε σε αύξηση των συγκεντρώσεων της τουκατινίμης (1,6 φορές για τη C_{max} (90% CI: 1,5-1,8) και 3,0 φορές για την AUC (90% CI: 2,7-3,5)). Η συγχορήγηση τουκατινίμης με ισχυρούς αναστολείς του CYP2C8, όπως γεμφιβροζίλη, θα πρέπει να αποφεύγεται καθώς αυτό μπορεί να οδηγήσει σε αυξημένο κίνδυνο τοξικότητας της τουκατινίμης (βλ. παράγραφο 4.4).

Αναστολείς του CYP3A

Μια κλινική μελέτη αλληλεπιδράσεων φαρμάκων διαπίστωσε ότι η συγχορήγηση μιας εφάπαξ δόσης 300 mg τουκατινίμης με ιτρακοναζόλη (ισχυρός αναστολέας του CYP3A) οδήγησε σε αύξηση των συγκεντρώσεων της τουκατινίμης (1,3 φορές για τη C_{max} (90% CI: 1,2-1,4) και 1,3 φορές για την AUC (90% CI: 1,3-1,4)). Δεν απαιτείται προσαρμογή της δόσης.

Αναστολείς της αντλίας πρωτονίων

Με βάση τις κλινικές μελέτες αλληλεπιδράσεων φαρμάκων που πραγματοποιήθηκαν με την τουκατινίμη, δεν παρατηρήθηκαν αλληλεπιδράσεις φαρμάκων όταν η τουκατινίμη συνδυάζεται με ομεπραζόλη (αναστολέας της αντλίας πρωτονίων). Δεν απαιτείται προσαρμογή της δόσης.

Επιδράσεις της τουκατινίμης σε άλλα φαρμακευτικά προϊόντα

Υποστρώματα του CYP3A

Η τουκατινίμη είναι ισχυρός αναστολέας του CYP3A. Μια κλινική μελέτη αλληλεπιδράσεων φαρμάκων διαπίστωσε ότι η συγχορήγηση τουκατινίμης με μιδαζολάμη (ένα ευαίσθητο υπόστρωμα του CYP3A) οδήγησε σε αύξηση των συγκεντρώσεων της μιδαζολάμης (3,0 φορές για τη C_{max} (90% CI: 2,6-3,4) και 5,7 φορές για την AUC (90% CI: 5,0-6,5)). Η συγχορήγηση τουκατινίμης με ευαίσθητα υποστρώματα του CYP3A, όπως αφαιναντίνη, αβαναφίλη, βουσπιρόνη, δαριφενασίνη, δαρουναβίρη, εβαστίνη, εβερόλιμους, μπρουτινίμη, λομιταπίδη, λοβαστατίνη, μιδαζολάμη, ναλοξεγκόλη, σακουιναβίρη, σιμβαστατίνη, σιρόλιμους, τακρόλιμους, τιπραναβίρη, τριαζολάμη και βαρδεναφίλη, μπορεί να αυξήσει τις συστηματικές εκθέσεις τους, το οποίο μπορεί να αυξήσει την τοξικότητα που συσχετίζεται με ένα υπόστρωμα του CYP3A. Η ταυτόχρονη χρήση τουκατινίμης με υποστρώματα του CYP3A, όταν οι αλλαγές στην ελάχιστη συγκέντρωση μπορεί να οδηγήσουν σε σοβαρές ή απειλητικές για τη ζωή τοξικότητες, πρέπει να αποφεύγεται. Εάν η ταυτόχρονη χρήση είναι αναπόφευκτη, η δοσολογία του υποστρώματος του CYP3A πρέπει να μειωθεί σύμφωνα με την ΠΧΠ του συγχορηγούμενου φαρμακευτικού προϊόντος.

Υποστρώματα της P-gp

Μια κλινική μελέτη αλληλεπιδράσεων φαρμάκων διαπίστωσε ότι η συγχορήγηση τουκατινίμης με διγοξίνη (ένα ευαίσθητο υπόστρωμα της P-gp) οδήγησε σε αύξηση των συγκεντρώσεων της διγοξίνης (2,4 φορές για τη C_{max} (90% CI: 1,9-2,9) και 1,5 φορές για την AUC (90% CI: 1,3-1,7)). Η ταυτόχρονη χρήση τουκατινίμης με ένα υπόστρωμα της P-gp μπορεί να αυξήσει τις συγκεντρώσεις πλάσματος του υποστρώματος της P-gp, το οποίο μπορεί να αυξήσει την τοξικότητα που συσχετίζεται με το υπόστρωμα της P-gp. Μείωση της δόσης των υποστρωμάτων της P-gp (συμπεριλαμβανομένου ευαίσθητου εντερικού υποστρώματος όπως η δαβιγατράνη) πρέπει να εξεταστεί σύμφωνα με την ΠΧΠ του συγχορηγούμενου φαρμακευτικού προϊόντος και τα υποστρώματα της P-gp πρέπει να χορηγούνται με προσοχή όταν αλλαγές στην ελάχιστη συγκέντρωση μπορεί να οδηγήσουν σε σοβαρές ή απειλητικές για τη ζωή τοξικότητες (βλ. παράγραφο 4.4).

Υποστρώματα του CYP2C8

Μια κλινική μελέτη αλληλεπιδράσεων φαρμάκων διαπίστωσε ότι η συγχορήγηση τουκατινίμης με ρεπαγλινίδη (ένα υπόστρωμα του CYP2C8) οδήγησε σε αύξηση των συγκεντρώσεων της ρεπαγλινίδης (1,7 φορές για τη C_{max} (90% CI: 1,4-2,1) και 1,7 φορές για την AUC (90% CI: 1,5-1,9)). Δεν απαιτείται προσαρμογή της δόσης.

Υποστρόματα των MATE1/2K

Μια κλινική μελέτη αλληλεπιδράσεων φαρμάκων διαπίστωσε ότι η συγχορήγηση τουκατινίμπης με μετφορμίνη (ένα υπόστρομα των MATE1/2-K) οδήγησε σε αύξηση των συγκεντρώσεων της μετφορμίνης (1,1 φορές για τη C_{max} (90% CI: 1,0-1,2) και 1,4 φορές για την AUC (90% CI: 1,2-1,5)). Η τουκατινίμπη μείωσε τη νεφρική κάθαρση της μετφορμίνης χωρίς καμία επίδραση στον ρυθμό σπειραματικής διήθησης (GFR) όπως μετρήθηκε μέσω της κάθαρσης ιοεξόλης και της κυστατίνης C ορού. Δεν απαιτείται προσαρμογή της δόσης.

Υποστρόματα του CYP2C9

Με βάση τις κλινικές μελέτες αλληλεπιδράσεων φαρμάκων που πραγματοποιήθηκαν με την τουκατινίμπη, δεν παρατηρήθηκαν αλληλεπιδράσεις φαρμάκων όταν η τουκατινίμπη συνδυάζεται με τολβουταμίδη (ένα ευαίσθητο υπόστρομα του CYP2C9). Δεν απαιτείται προσαρμογή της δόσης.

4.6 Γονιμότητα, κύηση και γαλουχία

Γυναίκες σε αναπαραγωγική ηλικία / Αντισύλληψη σε άνδρες και γυναίκες

Με βάση τα ευρήματα σε ζώα, η τουκατινίμπη μπορεί να προκαλέσει επιβλαβείς φαρμακολογικές επιδράσεις όταν χορηγείται σε γυναίκες κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης ή/και στο έμβryo/νεογέννητο παιδί. Σε γυναίκες σε αναπαραγωγική ηλικία θα πρέπει να δίνεται η συμβουλή να αποφύγουν να μείνουν έγκυες και να χρησιμοποιούν αποτελεσματική αντισύλληψη κατά τη διάρκεια και έως τουλάχιστον 1 εβδομάδα μετά τη θεραπεία. Στους άνδρες ασθενείς με γυναίκες συντρόφους σε αναπαραγωγική ηλικία θα πρέπει επίσης να δίνεται η συμβουλή να χρησιμοποιούν αποτελεσματική αντισύλληψη κατά τη διάρκεια και έως τουλάχιστον 1 εβδομάδα μετά τη θεραπεία (βλ. παράγραφο 4.4).

Ανατρέξτε επίσης στην παράγραφο 4.6 των πληροφοριών συνταγογράφησης για την τραστοζουμάμπη και την καπεσιταβίνη.

Κύηση

Δεν διατίθενται τα κλινικά δεδομένα σχετικά με τη χρήση τουκατινίμπης σε έγκυο γυναίκα. Μελέτες σε ζώα κατέδειξαν αναπαραγωγική τοξικότητα (βλέπε παράγραφο 5.3). Το TUKYSA δεν πρέπει να χρησιμοποιείται κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης εκτός εάν η κλινική κατάσταση της γυναίκας απαιτεί θεραπεία με τουκατινίμπη. Η κατάσταση εγκυμοσύνης των γυναικών σε αναπαραγωγική ηλικία θα πρέπει να επαληθεύεται πριν από την έναρξη της θεραπείας με τουκατινίμπη. Εάν η ασθενής μείνει έγκυος κατά τη διάρκεια της θεραπείας, ο δυνητικός κίνδυνος για το έμβryo/νεογέννητο παιδί πρέπει να εξηγηθεί στην ασθενή.

Θηλασμός

Δεν είναι γνωστό εάν η τουκατινίμπη/ οι μεταβολίτες απεκκρίνονται στο ανθρώπινο γάλα. Ο κίνδυνος στα νεογέννητα/βρέφη δεν μπορεί να αποκλειστεί. Ο θηλασμός πρέπει να διακόπτεται κατά την διάρκεια της θεραπείας με TUKYSA. Ο θηλασμός μπορεί να συνεχιστεί 1 εβδομάδα μετά θεραπεία.

Γονιμότητα

Δεν έχουν διεξαχθεί μελέτες γονιμότητας σε άνδρες ή γυναίκες. Με βάση τα ευρήματα από μελέτες σε ζώα, η τουκατινίμπη μπορεί να επηρεάσει αρνητικά τη γονιμότητα σε γυναίκες σε αναπαραγωγική ηλικία (βλ. παράγραφο 5.3).

4.7 Επιδράσεις στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανημάτων

Το TUKYSA δεν έχει καμία ή έχει ασήμαντη επίδραση στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανημάτων. Η κλινική κατάσταση του ασθενούς πρέπει να λαμβάνεται υπόψη κατά την αξιολόγηση

της ικανότητας του ασθενούς να εκτελεί δραστηριότητες οι οποίες απαιτούν κριτικές, κινητικές ή γνωστικές δεξιότητες.

4.8 Ανεπιθύμητες ενέργειες

Περίληψη του προφίλ ασφάλειας

Οι πιο συχνά αναφερόμενες ανεπιθύμητες ενέργειες Βαθμού 3 και 4 ($\geq 5\%$) κατά τη διάρκεια της θεραπείας είναι διάρροια (13%), αυξημένη ALT (6%) και αυξημένη AST (5%).

Σοβαρές ανεπιθύμητες ενέργειες παρουσιάστηκαν στο 29% των ασθενών που έλαβαν θεραπεία με τουκατινίμη και περιλαμβάνουν διάρροια (4%), έμετο (3%) και ναυτία (2%).

Ανεπιθύμητες ενέργειες που οδήγησαν σε διακοπή του TUKYSA παρουσιάστηκαν στο 6% των ασθενών· οι πιο συχνές ανεπιθύμητες ενέργειες που οδήγησαν σε διακοπή ήταν διάρροια (1%) και αυξημένη ALT (1%). Ανεπιθύμητες ενέργειες που οδήγησαν σε μείωση της δόσης του TUKYSA παρουσιάστηκαν στο 23% των ασθενών· οι πιο συχνές ανεπιθύμητες ενέργειες που οδήγησαν σε μείωση της δόσης ήταν διάρροια (6%), αυξημένη ALT (5%) και αυξημένη AST (4%).

Κατάλογος ανεπιθύμητων ενεργειών σε μορφή πίνακα

Τα δεδομένα που συνοψίζονται σε αυτήν την παράγραφο αντικατοπτρίζουν την έκθεση στο TUKYSA σε 431 ασθενείς με τοπικά προχωρημένο μη αφαιρέσιμο ή μεταστατικό HER2-θετικό καρκίνο του μαστού, οι οποίοι έλαβαν TUKYSA σε συνδυασμό με τραστουζουμάμη και καπεσιταβίνη σε δύο μελέτες, HER2CLIMB και ONT-380-005 (βλ. παράγραφο 5.1). Η διάμεση διάρκεια έκθεσης στο TUKYSA σε αυτές τις μελέτες ήταν 7,4 μήνες (εύρος, <0,1-43,6).

Οι ανεπιθύμητες ενέργειες που παρατηρήθηκαν κατά τη διάρκεια της θεραπείας παρατίθενται σε αυτήν την παράγραφο κατά κατηγορία συχνότητας. Οι κατηγορίες συχνότητας καθορίζονται ως εξής: πολύ συχνές ($\geq 1/10$), συχνές ($\geq 1/100$ έως $<1/10$), όχι συχνές ($\geq 1/1.000$ έως $<1/100$), σπάνιες ($\geq 1/10.000$ έως $<1/1.000$), πολύ σπάνιες ($<1/10.000$), μη γνωστές (δεν μπορούν να εκτιμηθούν με βάση τα διαθέσιμα δεδομένα).

Πίνακας 4. Ανεπιθύμητες ενέργειες

Κατηγορία/οργανικό σύστημα	Συχνότητα	Ανεπιθύμητη ενέργεια
Διαταραχές του αναπνευστικού συστήματος, του θώρακα και του μεσοθωράκιου	Πολύ συχνές	Επίσταξη
Διαταραχές του γαστρεντερικού	Πολύ συχνές	Διάρροια, ναυτία, έμετος, στοματίτιδα ¹
Διαταραχές του δέρματος και του υποδόριου ιστού	Πολύ συχνές	Εξάνθημα ²
Διαταραχές του μυοσκελετικού συστήματος και του συνδετικού ιστού	Πολύ συχνές	Αρθραλγία
Παρακλινικές εξετάσεις	Πολύ συχνές	Αύξηση AST, αύξηση ALT, αυξημένη χολερυθρίνη αίματος ³ , μείωση βάρους

1. Η στοματίτιδα περιλαμβάνει στοματίτιδα, στοματοφαρυγικό άλγος, εξέλκωση του στόματος, στοματικό άλγος, εξέλκωση των χειλέων, γλωσσοδυνία, φυσαλίδες στη γλώσσα, φυσαλίδες στα χείλη, δυσαισθησία του στόματος, εξέλκωση της γλώσσας, αφθώδες έλκος

2. Το εξάνθημα περιλαμβάνει κηλιδοβλατιδώδες εξάνθημα, εξάνθημα, δερματίτιδα ομοιάζουσα με ακμή, ερύθημα, κηλιδώδες εξάνθημα, βλατιδώδες εξάνθημα, φλυκταινώδες εξάνθημα, κνησμώδες εξάνθημα, ερυθματώδες εξάνθημα, απολέπιση του δέρματος, κνίδωση, αλλεργική δερματίτιδα, παλαμιαίο ερύθημα, πελματιαίο ερύθημα και τοξικότητα του δέρματος

3. Η αυξημένη χολερυθρίνη αίματος περιλαμβάνει επίσης υπερχολερυθριναιμία

Περιγραφή επιλεγμένων ανεπιθύμητων ενεργειών

Αυξημένη ALT, AST ή χολερυθρίνη

Στην HER2CLIMB, αυξημένη ALT, AST ή χολερυθρίνη παρουσιάστηκε στο 41% των ασθενών που έλαβαν θεραπεία με τουκατινίμη σε συνδυασμό με τραστουζουμάμη και καπεσιταβίνη. Συμβάντα Βαθμού 3 και άνω παρουσιάστηκαν στο 9% των ασθενών. Η αυξημένη ALT, AST ή χολερυθρίνη οδήγησε σε μείωση της δόσης στο 9% των ασθενών και σε διακοπή της θεραπείας στο 1,5% των ασθενών. Ο διάμεσος χρόνος μέχρι την έναρξη οποιουδήποτε βαθμού αυξημένης ALT, AST ή χολερυθρίνης ήταν 37 ημέρες· 84% των συμβάντων υποχώρησαν, με διάμεσο χρόνο μέχρι την υποχώρηση 22 ημέρες. Θα πρέπει να εξετάζεται παρακολούθηση και τροποποίηση της δόσης (συμπεριλαμβανομένης της διακοπής) (βλ. παράγραφο 4.4).

Διάρροια

Στην HER2CLIMB, διάρροια παρουσιάστηκε στο 82% των ασθενών που έλαβαν θεραπεία με τουκατινίμη σε συνδυασμό με τραστουζουμάμη και καπεσιταβίνη. Συμβάντα διάρροιας βαθμού 3 και άνω παρουσιάστηκαν στο 13% των ασθενών. Δύο ασθενείς οι οποίοι ανέπτυξαν διάρροια Βαθμού 4 ακολούθως απεβίωσαν, με τη διάρροια ως παράγοντα που συνέβαλε στον θάνατο. Η διάρροια οδήγησε σε μείωση της δόσης στο 6% των ασθενών και σε διακοπή της θεραπείας στο 1% των ασθενών. Ο διάμεσος χρόνος μέχρι την έναρξη οποιουδήποτε βαθμού διάρροιας ήταν 12 ημέρες· 81% των συμβάντων διάρροιας υποχώρησαν, με διάμεσο χρόνο μέχρι την υποχώρηση 8 ημέρες. Προφυλακτική χρήση αντιδιαρροϊκών φαρμακευτικών προϊόντων δεν απαιτήθηκε. Αντιδιαρροϊκά φάρμακα χρησιμοποιήθηκαν σε λιγότερους από τους μισούς κύκλους θεραπείας όπου αναφέρθηκαν συμβάντα διάρροιας. Η διάμεση διάρκεια της χρήσης αντιδιαρροϊκών ήταν 3 ημέρες ανά κύκλο (βλ. παράγραφο 4.4).

Αυξημένη κρεατινίνη χωρίς μειωμένη νεφρική λειτουργία

Αύξηση της κρεατινίνης ορού έχει παρατηρηθεί σε ασθενείς που έλαβαν θεραπεία με τουκατινίμη λόγω της αναστολής της νεφρικής σωληναριακής μεταφοράς της κρεατινίνης χωρίς να επηρεάζεται η σπειραματική λειτουργία. Στις κλινικές μελέτες, αυξήσεις της κρεατινίνης ορού (30% μέση αύξηση) εμφανίστηκαν εντός του πρώτου κύκλου της τουκατινίμης, παρέμειναν υψηλές αλλά σταθερές καθ' όλη τη διάρκεια της θεραπείας και ήταν αναστρέψιμες κατά τη διακοπή της θεραπείας.

Ειδικόι πληθυσμοί

Ηλικιωμένοι

Στη μελέτη HER2CLIMB, 82 ασθενείς που έλαβαν τουκατινίμη ήταν ≥ 65 ετών, από τους οποίους 8 ασθενείς ήταν ≥ 75 ετών. Η επίπτωση σοβαρών ανεπιθύμητων ενεργειών ήταν 34% σε ασθενείς ≥ 65 ετών σε σύγκριση με 28% σε ασθενείς < 65 ετών. Υπάρχουν πολύ λίγοι ασθενείς ≥ 75 ετών για να αξιολογηθούν διαφορές στην ασφάλεια.

Αναφορά πιθανολογούμενων ανεπιθύμητων ενεργειών

Η αναφορά πιθανολογούμενων ανεπιθύμητων ενεργειών μετά από τη χορήγηση άδειας κυκλοφορίας του φαρμακευτικού προϊόντος είναι σημαντική. Επιτρέπει τη συνεχή παρακολούθηση της σχέσης οφέλους-κινδύνου του φαρμακευτικού προϊόντος. Ζητείται από τους επαγγελματίες υγείας να αναφέρουν οποιοσδήποτε πιθανολογούμενες ανεπιθύμητες ενέργειες μέσω του εθνικού συστήματος αναφοράς που αναγράφεται στο [Παράρτημα V](#).

4.9 Υπερδοσολογία

Δεν υπάρχει ειδικό αντίδοτο, και το όφελος της αιμοκάθαρσης στην αντιμετώπιση υπερδοσολογίας της τουκατινίμης δεν είναι γνωστό. Σε περίπτωση υπερδοσολογίας, η θεραπεία με τουκατινίμη πρέπει να διακοπεί και πρέπει να εφαρμοστούν γενικά υποστηρικτικά μέτρα.

5. ΦΑΡΜΑΚΟΛΟΓΙΚΕΣ ΙΔΙΟΤΗΤΕΣ

5.1 Φαρμακοδυναμικές ιδιότητες

Φαρμακοθεραπευτική κατηγορία: Αντινεοπλασματικοί παράγοντες, αναστολείς των πρωτεϊνικών κινασών, κωδικός ATC: L01EH03.

Μηχανισμός δράσης

Η τουκατινίμη είναι ένας αναστρέψιμος, ισχυρός και επιλεκτικός αναστολέας της τυροσινικής κινάσης του HER2. Στις δοκιμασίες κυτταρικής σηματοδότησης, η τουκατινίμη είναι κατά >1.000 φορές περισσότερο επιλεκτική για τον HER2 σε σύγκριση με τον υποδοχέα του επιδερμικού αυξητικού παράγοντα. *In vitro*, η τουκατινίμη αναστέλλει τη φωσφορυλίωση των HER2 και HER3, οδηγώντας στην αναστολή της καθοδικής κυτταρικής σηματοδότησης και του κυτταρικού πολλαπλασιασμού, και επάγει την καταστροφή των προωθούμενων από τον HER2 καρκινικών κυττάρων. *In vivo*, η τουκατινίμη αναστέλλει την ανάπτυξη των προωθούμενων από τον HER2 όγκων και ο συνδυασμός τουκατινίμης και τραστοζουμάμης έδειξε βελτιωμένη αντικαρκινική δραστηριότητα *in vitro* και *in vivo* σε σύγκριση με το ένα ή το άλλο φαρμακευτικό προϊόν από μόνο του.

Φαρμακοδυναμικές επιδράσεις

Καρδιακή ηλεκτροφυσιολογία

Πολλαπλές δόσεις τουκατινίμης 300 mg δύο φορές την ημέρα δεν είχαν κάποια επίδραση στο διάστημα QTc σε μια μελέτη TQT σε υγιή άτομα.

Κλινική αποτελεσματικότητα και ασφάλεια

Η αποτελεσματικότητα της τουκατινίμης σε συνδυασμό με τραστοζουμάμη και καπεσιταβίνη αξιολογήθηκε σε μια τυχαιοποιημένη, διπλά τυφλή, ελεγχόμενη με εικονικό φάρμακο, με ενεργό συγκριτικό φάρμακο, παγκόσμια μελέτη (HER2CLIMB). Οι ασθενείς που εντάχθηκαν είχαν τοπικά προχωρημένο, μη αφαιρέσιμο ή μεταστατικό, HER2-θετικό καρκίνο του μαστού, με ή χωρίς μεταστάσεις στον εγκέφαλο, και είχαν λάβει προηγούμενη θεραπεία με τραστοζουμάμη, περτουζουμάμη και τραστοζουμάμη εμτανσίνη (T-DM1) ξεχωριστά ή σε συνδυασμό, στο νεοεπικουρικό, επικουρικό ή μεταστατικό περιβάλλον. Η υπερέκφραση ή η ενίσχυση του HER2 επιβεβαιώθηκε μέσω ανάλυσης σε κεντρικό εργαστήριο.

Οι ασθενείς με μεταστάσεις στον εγκέφαλο, συμπεριλαμβανομένων εκείνων με μη υποβληθείσες σε θεραπεία ή εξελισσόμενες αλλοιώσεις, ήταν επιλέξιμοι για ένταξη, υπό την προϋπόθεση ότι ήταν νευρολογικά σταθεροί και δεν απαιτούσαν άμεση ακτινοθεραπεία ή χειρουργική επέμβαση στον εγκέφαλο. Οι ασθενείς οι οποίοι απαιτούσαν άμεση τοπική παρέμβαση μπορούσαν να λάβουν τοπική θεραπεία και ακολούθως να ενταχθούν. Η μελέτη συμπεριέλαβε ασθενείς με μη υποβληθείσες σε θεραπεία μεταστάσεις στον εγκέφαλο και ασθενείς με υποβληθείσες σε θεραπεία μεταστάσεις στον εγκέφαλο, οι οποίες ήταν είτε σταθερές είτε εξελισσόμενες από την τελευταία ακτινοθεραπεία ή χειρουργική επέμβαση στον εγκέφαλο. Ασθενείς αποκλείστηκαν από τη μελέτη εάν λάμβαναν συστηματικά κορτικοστεροειδή (≥ 2 mg συνολικά ημερησίως δεξαμεθαζόνης ή ισοδύναμο) για τον έλεγχο των συμπτωμάτων των μεταστάσεων στο ΚΝΣ <28 ημέρες πριν από την πρώτη δόση της θεραπείας της μελέτης. Η μελέτη απέκλεισε επίσης ασθενείς με λεπτομηνιγγική νόσο. Ασθενείς που είχαν προηγουμένως λάβει θεραπεία με αναστολείς της τυροσινικής κινάσης του HER2 αποκλείστηκαν με εξαίρεση ασθενείς που λάμβαναν λαπατινίμη για ≤ 21 ημέρες και η οποία διακόπηκε για λόγους διαφορετικούς από εξέλιξη της νόσου ή σοβαρή τοξικότητα. Για ασθενείς με όγκους θετικούς για ορμονικούς υποδοχείς, η ενδοκρινική θεραπεία δεν επιτρεπόταν ως συγχρησιμοποιούμενη θεραπεία, με εξαίρεση τους αγωνιστές της εκλυτικής ορμόνης των γοναδοτροπινών που χρησιμοποιούνται για την καταστολή των ωοθηκών σε προεμμηνοπαυσιακές γυναίκες.

Ένα σύνολο 612 ασθενών τυχαιοποιήθηκαν 2:1 για να λάβουν τουκατινίμη σε συνδυασμό με τραστοζουμάμη και καπεσιταβίνη (N=410) ή εικονικό φάρμακο σε συνδυασμό με

τραστουζουμάμπη και καπεσιταβίνη (N=202). Η τυχαιοποίηση στρωματοποιήθηκε με βάση την παρουσία ή το ιστορικό μεταστάσεων στον εγκέφαλο (ναι έναντι όχι), την κατάσταση απόδοσης κατά Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) (0 έναντι 1) και την περιοχή (ΗΠΑ, Καναδάς και υπόλοιπος κόσμος).

Τα δημογραφικά στοιχεία των ασθενών ήταν ισορροπημένα μεταξύ των σκελών θεραπείας. Η διάμεση ηλικία ήταν τα 54 έτη (εύρος, 25 έως 82): 116 (19%) ασθενείς ήταν ηλικίας 65 ετών και άνω. 444 ασθενείς ήταν λευκοί (73%) και 607 ήταν γυναίκες (99%). 314 ασθενείς (51%) είχαν κατάσταση απόδοσης ECOG 1 και 298 ασθενείς (49%) είχαν κατάσταση απόδοσης ECOG 0. Εξήντα τοις εκατό είχαν νόσο θετική για οιστρογονικό ή/και προγεστερονικό υποδοχέα. Σαράντα οκτώ τοις εκατό των ασθενών είχαν παρουσία ή ιστορικό μεταστάσεων στον εγκέφαλο: από αυτούς, 23% είχαν μη υποβληθείσες σε θεραπεία μεταστάσεις στον εγκέφαλο, 40% είχαν υποβληθείσες σε θεραπεία αλλά σταθερές μεταστάσεις στον εγκέφαλο, ενώ 37% είχαν υποβληθείσες σε θεραπεία αλλά ακτινογραφικά εξελισσόμενες μεταστάσεις στον εγκέφαλο. Επιπλέον, 49% των ασθενών είχαν μεταστάσεις στον πνεύμονα, 35% είχαν μεταστάσεις στο ήπαρ και 14% είχαν μεταστάσεις στο δέρμα. Οι ασθενείς είχαν διάμεσο αριθμό 4 (εύρος, 2 έως 17) προηγούμενων γραμμών συστηματικής θεραπείας και διάμεσο αριθμό 3 (εύρος, 1 έως 14) προηγούμενων γραμμών συστηματικής θεραπείας στο μεταστατικό περιβάλλον. Όλοι οι ασθενείς έλαβαν προηγούμενες θεραπείες με βάση την τραστουζουμάμπη και τραστουζουμάμπη εμτανσίνη, ενώ όλοι εκτός από δύο ασθενείς είχαν προηγούμενη θεραπεία με βάση την περτουζουμάμπη.

Η τουκατινίμπη ή το εικονικό φάρμακο, 300 mg από του στόματος δύο φορές την ημέρα, χορηγήθηκε μέχρι την εξέλιξη της νόσου ή μη αποδεκτή τοξικότητα. Η τραστουζουμάμπη χορηγήθηκε ενδοφλεβίως ως δόση εφόδου 8 mg/kg την Ημέρα 1 του Κύκλου 1, ακολουθούμενη από δόση συντήρησης 6 mg/kg την Ημέρα 1 κάθε επακόλουθου κύκλου 21 ημερών. Μια εναλλακτική επιλογή δοσολόγησης για την τραστουζουμάμπη ήταν μια σταθερή δόση 600 mg χορηγούμενη υποδοριώς την Ημέρα 1 κάθε κύκλου 21 ημερών. Η καπεσιταβίνη, 1.000 mg/m² από του στόματος δύο φορές την ημέρα, χορηγήθηκε τις Ημέρες 1 έως 14 κάθε κύκλου 21 ημερών.

Το πρωτεύον καταληκτικό σημείο ήταν η επιβίωση ελεύθερη εξέλιξης (PFS) μέσω τυφλοποιημένης ανεξάρτητης κεντρικής αξιολόγησης (BICR) στους πρώτους 480 τυχαιοποιημένους ασθενείς. Σε αυτόν τον πληθυσμό, η διάμεση διάρκεια της έκθεσης στην τουκατινίμπη ήταν 7,3 μήνες (εύρος <0,1-35,1) για ασθενείς στο σκέλος τουκατινίμπη + τραστουζουμάμπη + καπεσιταβίνη, σε σύγκριση με 4,4 μήνες (εύρος <0,1-24,0) εικονικού φαρμάκου για τους ασθενείς στο σκέλος εικονικού φαρμάκου + τραστουζουμάμπη + καπεσιταβίνη. Παρατηρήθηκαν παρόμοιες διαφορές στην έκθεση στην τραστουζουμάμπη και στην καπεσιταβίνη.

Δευτερεύοντα καταληκτικά σημεία αξιολογήθηκαν σε όλους τους τυχαιοποιημένους ασθενείς (N=612) και περιλάμβαναν τη συνολική επιβίωση (OS), την PFS μεταξύ ασθενών με ιστορικό ή παρουσία μεταστάσεων στον εγκέφαλο (PFS_{BrainMets}) και τον επιβεβαιωμένο ρυθμό αντικειμενικής ανταπόκρισης (ORR).

Τα αποτελέσματα αποτελεσματικότητας συνοψίζονται στον Πίνακα 5 και στις Εικόνες 1 έως 3.

Τα αποτελέσματα των πρωτευόντων και βασικών δευτερευόντων καταληκτικών σημείων ήταν συνεπή σε όλες τις προκαθορισμένες υποομάδες: κατάσταση ορμονικών υποδοχέων, παρουσία ή ιστορικό μεταστάσεων στον εγκέφαλο, κατάσταση ECOG και περιοχή. Η PFS όπως καθορίστηκε από τον ερευνητή ήταν σε συμφωνία με την PFS όπως αξιολογήθηκε από την BICR.

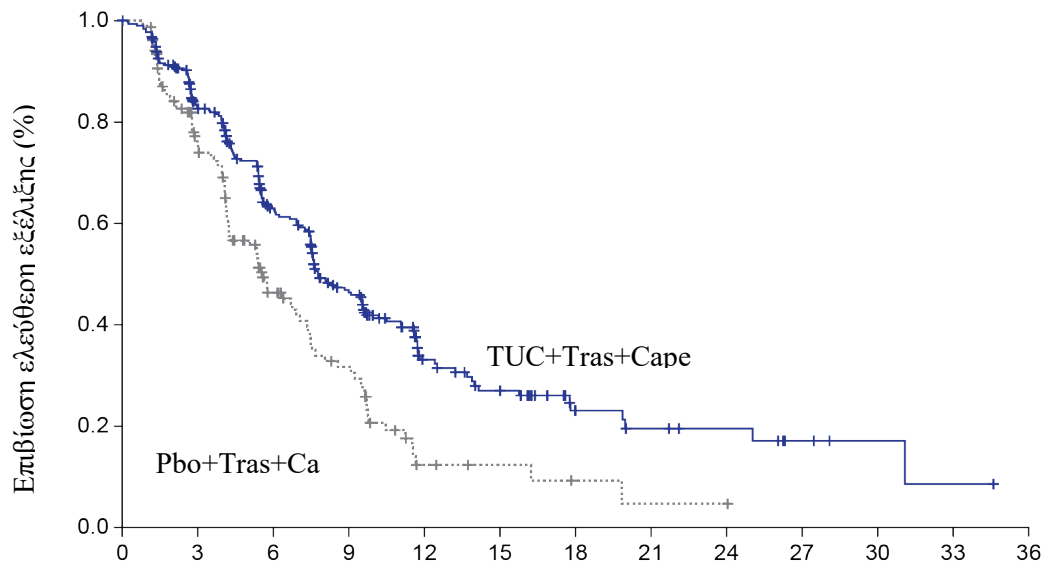
Πίνακας 5. Αποτελέσματα αποτελεσματικότητας από τη μελέτη HER2CLIMB

	Τουκατινίμπη + Τραστουζουμάμπη + Καπεσιταβίνη	Εικονικό φάρμακο + Τραστουζουμάμπη + Καπεσιταβίνη
PFS¹	N=320	N=160
Αριθμός συμβάντων (%)	178 (56)	97 (61)
Λόγος κινδύνου (95% CI) ²	0,54 (0,42-0,71)	
Τιμή p ³	<0,00001	
Διάμεσος (μήνες) (95% CI ⁴)	7,8 (7,5-9,6)	5,6 (4,2-7,1)
OS	N=410	N=202
Αριθμός θανάτων, n (%)	130 (32)	85 (42)
Λόγος κινδύνου (95% CI) ²	0,66 (0,50-0,87)	
Τιμή p ³	0,00480	
Διάμεση OS, μήνες (95% CI)	21,9 (18,3-31,0)	17,4 (13,6-19,9)
PFS_{BrainMets}⁴	N=198	N=93
Αριθμός συμβάντων (%)	106 (53,5)	51 (54,8)
Λόγος κινδύνου (95% CI) ²	0,48 (0,34-0,69)	
Τιμή p ³	<0,00001	
Διάμεσος (μήνες) (95% CI)	7,6 (6,2-9,5)	5,4 (4,1-5,7)
Επιβεβαιωμένος ORR για ασθενείς με μετρήσιμη νόσο	N=340	N=171
ORR (95% CI) ⁵	40,6 (35,3-46,0)	22,8 (16,7-29,8)
Τιμή p ⁶	0,00008	
CR (%)	3 (0,9)	2 (1,2)
PR (%)	135 (39,7)	37 (21,6)
DOR		
Διάμεση DOR σε μήνες (95% CI) ⁷	8,3 (6,2-9,7)	6,3 (5,8-8,9)

BICR=τυφλοποιημένη ανεξάρτητη κεντρική αξιολόγηση, CI=διάστημα εμπιστοσύνης, PFS=επιβίωση ελεύθερη εξέλιξης, OS=συνολική επιβίωση, ORR=ρυθμός αντικειμενικής ανταπόκρισης, CR=πλήρης ανταπόκριση, PR=μερική ανταπόκριση, DOR=διάρκεια ανταπόκρισης.

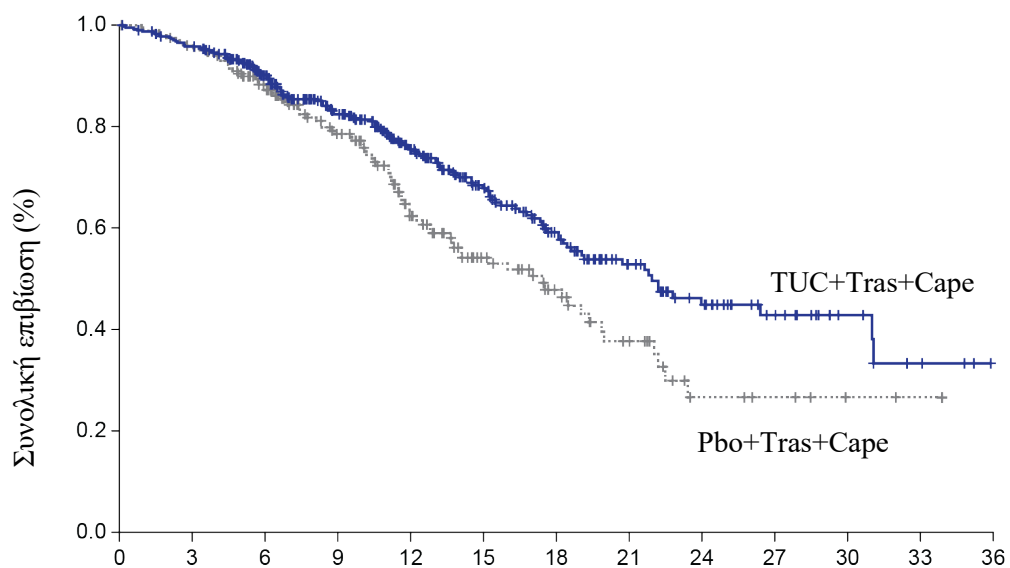
1. Η κύρια ανάλυση PFS διενεργήθηκε στους πρώτους 480 τυχαιοποιημένους ασθενείς. PFS με βάση αναλύσεις Kaplan-Meier.
2. Ο λόγος κινδύνου και τα 95% διαστήματα εμπιστοσύνης βασίζονται στο στρωματοποιημένο μοντέλο παλινδρόμησης αναλογικών κινδύνων Cox ελέγχοντας για παράγοντες στρωματοποίησης (παρουσία ή ιστορικό μεταστάσεων στον εγκέφαλο, κατάσταση κατά Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) και περιοχή του κόσμου)
3. Αμφίπλευρη τιμή p με βάση μια διαδικασία επανατυχοποίησης ελέγχοντας για παράγοντες στρωματοποίησης
4. Η ανάλυση περιλαμβάνει ασθενείς με ιστορικό ή παρουσία παρεγχυματικών μεταστάσεων στον εγκέφαλο κατά την έναρξη, συμπεριλαμβανομένων αλλοιώσεων στόχου και μη στόχου. Δεν περιλαμβάνει ασθενείς με αλλοιώσεις της σκληράς μήνιγγας μόνο.
5. Αμφίπλευρο 95% ακριβές διάστημα εμπιστοσύνης, υπολογισμένο με χρήση της μεθόδου Clopper-Pearson
6. Δοκιμή Cochran-Mantel-Haenszel ελέγχοντας για παράγοντες στρωματοποίησης (παρουσία ή ιστορικό μεταστάσεων στον εγκέφαλο, κατάσταση κατά Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) και περιοχή του κόσμου)
7. Υπολογισμένη με χρήση της συμπληρωματικής μεθόδου μετασχηματισμού log-log

Εικόνα 1. Καμπύλες Kaplan-Meier επιβίωσης ελεύθερης εξέλιξης (σύμφωνα με την BICR)



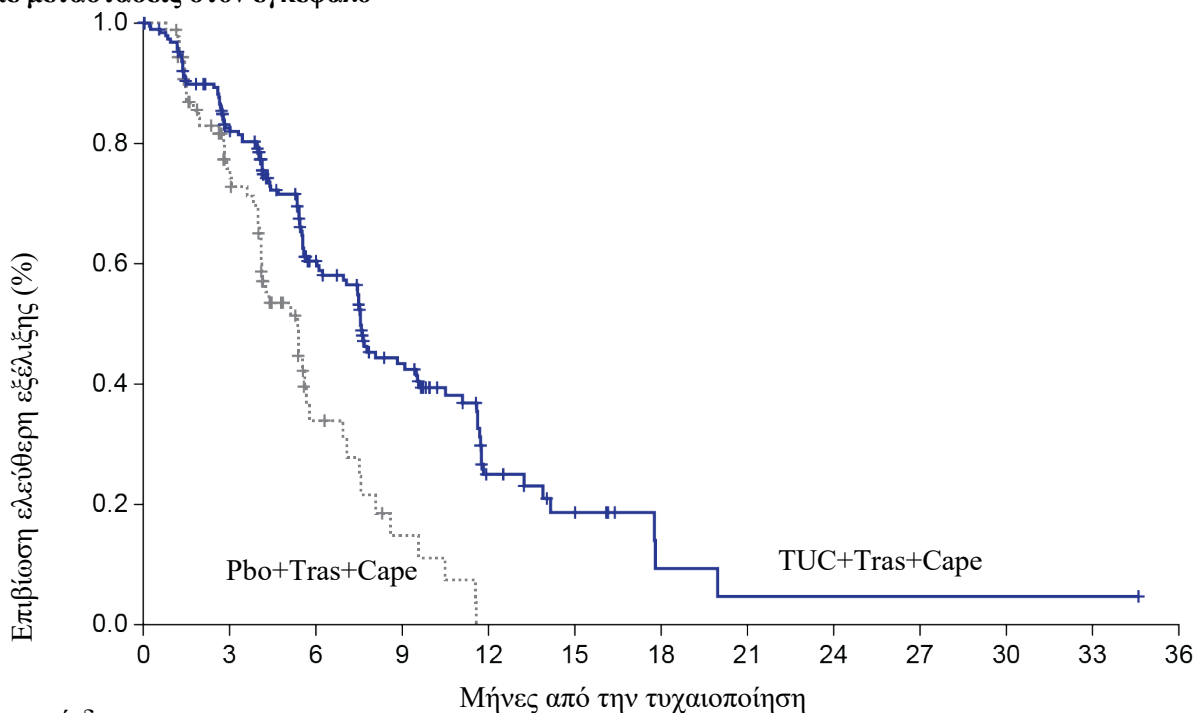
Ασθενείς σε κίνδυνο	Μήνες από την τυχαιοποίηση												
TUC+Tras+Cape	320	235	152	98	40	29	15	10	8	4	2	1	0
Pbo+Tras+Ca	160	94	45	27	6	4	2	1	1	0	0	0	0

Εικόνα 2. Καμπύλες Kaplan-Meier της συνολικής επιβίωσης



Ασθενείς σε κίνδυνο	Μήνες από την τυχαιοποίηση												
TUC+Tras+Cape	410	388	322	245	178	123	80	51	34	20	10	4	0
Pbo+Tras+Cape	202	191	160	119	77	48	32	19	7	5	2	1	0

Εικόνα 3. Καμπύλες Kaplan-Meier επιβίωσης ελεύθερης εξέλιξης (σύμφωνα με την BICR) σε ασθενείς με μεταστάσεις στον εγκέφαλο



Ασθενείς σε κίνδυνο

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

Παιδιατρικός πληθυσμός

Ο Ευρωπαϊκός Οργανισμός Φαρμάκων έχει δώσει απαλλαγή από την υποχρέωση υποβολής των αποτελεσμάτων των μελετών με το TUKYSA σε όλες τις υποκατηγορίες του παιδιατρικού πληθυσμού στα κακοήθη νεοπλασμάτα του μαστού (βλέπε παράγραφο 4.2 για πληροφορίες σχετικά με την παιδιατρική χρήση).

5.2 Φαρμακοκινητικές ιδιότητες

Η έκθεση πλάσματος της τουκατινίμης (AUC_{inf} και C_{max}) κατέδειξε αναλογικές ως προς τη δόση αυξήσεις σε από του στόματος δόσεις από 50 έως 300 mg (0,17 έως 1 φορά τη συνιστώμενη δόση). Η τουκατινίμη έδειξε συσσώρευση κατά 1,7 φορές για την AUC και συσσώρευση κατά 1,5 φορές για την C_{max} μετά τη χορήγηση 300 mg τουκατινίμης δύο φορές την ημέρα για 14 ημέρες. Ο χρόνος μέχρι τη σταθεροποιημένη κατάσταση ήταν περίπου 4 ημέρες.

Απορρόφηση

Μετά από μια εφάπαξ από του στόματος δόση 300 mg τουκατινίμης, ο διάμεσος χρόνος μέχρι την ανώτατη συγκέντρωση στο πλάσμα ήταν περίπου 2,0 ώρες (εύρος 1,0 έως 4,0 ώρες).

Επιδράσεις της τροφής

Μετά τη χορήγηση μιας εφάπαξ δόσης τουκατινίμης σε 11 συμμετέχοντες μετά από ένα γεύμα με υψηλή περιεκτικότητα σε λιπαρά (περίπου 58% λιπαρά, 26% υδατάνθρακες και 16% πρωτεΐνη), η μέση AUC_{inf} αυξήθηκε κατά 1,5 φορές, ο T_{max} μετατοπίστηκε από 1,5 ώρες σε 4,0 ώρες και η C_{max} παρέμεινε αμετάβλητη. Η επίδραση της τροφής στη φαρμακοκινητική της τουκατινίμης δεν ήταν κλινικά σημαντική, συνεπώς η τουκατινίμη μπορεί να χορηγείται χωρίς να λαμβάνεται υπόψη η τροφή.

Κατανομή

Ο φαινόμενος όγκος κατανομής της τουκατινίμης ήταν περίπου 1.670 l σε υγιή άτομα μετά από μια εφάπαξ δόση 300 mg. Η δέσμευση σε πρωτεΐνες του πλάσματος ήταν 97,1% σε κλινικά σχετικές συγκεντρώσεις.

Βιομετασχηματισμός

Η τουκατινίμη μεταβολίζεται κυρίως από το CYP2C8 και σε μικρότερο βαθμό μέσω του CYP3A και της αλδεϋδικής οξειδάσης.

In vitro μελέτες αλληλεπιδράσεων φαρμάκων

Η τουκατινίμη είναι υπόστρωμα του CYP2C8 και του CYP3A.

Η τουκατινίμη είναι αναστρέψιμος αναστολέας του CYP2C8 και του CYP3A και χρονοεξαρτώμενος αναστολέας του CYP3A, σε κλινικά σχετικές συγκεντρώσεις.

Η τουκατινίμη έχει χαμηλή δυνατότητα αναστολής των CYP1A2, CYP2B6, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6 και UGT1A1 σε κλινικά σχετικές συγκεντρώσεις.

Η τουκατινίμη είναι υπόστρωμα της P-gp και της BCRP. Η τουκατινίμη δεν είναι υπόστρωμα των OAT1, OAT3, OCT1, OCT2, OATP1B1, OATP1B3, MATE1, MATE2-K και BSEP.

Η τουκατινίμη αναστέλλει τη μεσολαβούμενη από τους MATE1/MATE2-K μεταφορά της μετφορμίνης και τη μεσολαβούμενη από τους OCT2/MATE1 μεταφορά της κρεατινίνης. Η παρατηρούμενη αύξηση της κρεατινίνης ορού στις κλινικές μελέτες με την τουκατινίμη οφείλεται στην αναστολή της σωληναριακής απέκκρισης της κρεατινίνης μέσω των OCT2 και MATE1.

Αποβολή

Μετά από μια εφάπαξ από του στόματος δόση 300 mg, η τουκατινίμη αποβάλλεται από το πλάσμα με γεωμετρική μέση ημίσεια ζωή περίπου 8,5 ώρες και φαινόμενη κάθαρση 148 l/h σε υγιή άτομα.

Απέκκριση

Η τουκατινίμη αποβάλλεται κυρίως μέσω της ηπατοχολικής οδού και δεν αποβάλλεται σημαντικά διά της νεφρικής οδού. Μετά από μια εφάπαξ από του στόματος δόση 300 mg ¹⁴C-τουκατινίμης, περίπου 85,8% της ολικής ραδιοσημασμένης δόσης ανακτήθηκε στα κόπρανα (15,9% της χορηγηθείσας δόσης ως αμετάβλητη τουκατινίμη) και 4,1% στα ούρα με συνολική ολική ανάκτηση 89,9% εντός 312 ωρών μετά τη δόση. Στο πλάσμα, περίπου 75,6% της ραδιενέργειας πλάσματος ήταν αμετάβλητη, 19% αποδόθηκε σε αναγνωρισμένους μεταβολίτες και περίπου 5% δεν εκχωρήθηκε.

Ειδικοί πληθυσμοί

Με βάση τη φαρμακοκινητική ανάλυση πληθυσμού σύμφωνα με τα δημογραφικά χαρακτηριστικά, η ηλικία (<65 ετών (N=211), ≥ 65 ετών (N=27)), η λευκοματίνη (25,0 έως 52,0 g/l), η κάθαρση κρεατινίνης (CL_{cr} 60 έως 89 ml/min (N=89), CL_{cr} 30 έως 59 ml/min (N=5)), το σωματικό βάρος (40,7 έως 138,0 kg) και η φυλή (Λευκοί (N=168), Μαύροι (N=53) ή Ασιάτες (N=10)) δεν είχε κλινικά σημαντική επίδραση στην έκθεση στην τουκατινίμη. Δεν υπάρχουν δεδομένα για άτομα με σοβαρά μειωμένη νεφρική λειτουργία.

Νεφρική δυσλειτουργία

Οι φαρμακοκινητικές ιδιότητες της τουκατινίμης δεν έχουν αξιολογηθεί σε μια αποκλειστική μελέτη νεφρικής δυσλειτουργίας.

Ηπατική δυσλειτουργία

Η ήπια (Child-Pugh A) και η μέτρια (Child-Pugh B) ηπατική δυσλειτουργία δεν είχαν καμία κλινικά σχετική επίδραση στην έκθεση στην τουκατινίμη. Η AUC_{inf} της τουκατινίμης αυξήθηκε κατά 1,6 φορές σε άτομα με σοβαρή (Child-Pugh C) ηπατική δυσλειτουργία σε σύγκριση με άτομα με φυσιολογική ηπατική λειτουργία. Δεν υπάρχουν δεδομένα για ασθενείς με καρκίνο του μαστού με σοβαρά μειωμένη ηπατική λειτουργία.

5.3 Προκλινικά δεδομένα για την ασφάλεια

Δεν έχουν πραγματοποιηθεί μελέτες ενδεχόμενης καρκινογόνου δράσης με την τουκατινίμπη. Η τουκατινίμπη δεν ήταν κλαστογόνος ή μεταλλαξιογόνος στην τυπική σειρά δοκιμασιών γονοτοξικότητας.

Σε μελέτες τοξικότητας επαναλαμβανόμενων δόσεων σε αρουραίους, μειωμένα ωχρά σωματία/κύστη ωχρού σωματίου, αυξημένα διάμεσα κύτταρα των ωοθηκών, ατροφία της μήτρας και βλεννοποίηση του κόλπου παρατηρήθηκαν σε δόσεις ≥ 6 mg/kg/ημέρα χορηγούμενες δύο φορές την ημέρα, που ισοδυναμεί με 0,09 φορές την ανθρώπινη έκθεση με βάση την AUC_{0-12} στη συνιστώμενη δόση. Δεν παρατηρήθηκαν ιστολογικές επιδράσεις στο αναπαραγωγικό σύστημα των αρσενικών ή των θηλυκών σε πιθήκους cynomolgus ή στο αναπαραγωγικό σύστημα των αρσενικών σε αρουραίους, σε δόσεις που οδήγησαν σε εκθέσεις έως και 8 φορές (στους πιθήκους) ή 13 φορές (στους αρουραίους) την ανθρώπινη έκθεση στη συνιστώμενη δόση με βάση την AUC_{0-12} .

Μελέτες ανάπτυξης του εμβρύου πραγματοποιήθηκαν σε κουνέλια και αρουραίους. Σε έγκυα κουνέλια, αυξημένες απορροφήσεις, μειωμένα ποσοστά ζώντων εμβρύων, καθώς και σκελετικές, σπλαγγικές και εξωτερικές δυσπλασίες παρατηρήθηκαν σε έμβρυα σε ≥ 90 mg/kg/ημέρα· στη δόση αυτή, η έκθεση της μητέρας είναι περίπου ισοδύναμη με την ανθρώπινη έκθεση στη συνιστώμενη δόση με βάση την AUC. Σε έγκυους αρουραίους, μειωμένο σωματικό βάρος και αύξηση σωματικού βάρους της μητέρας παρατηρήθηκαν σε δόσεις ≥ 90 mg/kg/ημέρα. Εμβρυϊκές επιδράσεις μειωμένου βάρους και καθυστερημένης οστεοποίησης παρατηρήθηκαν σε ≥ 120 mg/kg/ημέρα· σε αυτήν τη δόση, η έκθεση της μητέρας είναι περίπου 6 φορές υψηλότερη από την ανθρώπινη έκθεση στη συνιστώμενη δόση με βάση την AUC.

6. ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

6.1 Κατάλογος εκδόχων

Πυρήνας δισκίου

Κοποβιδόνη (E1208)

Κροσποβιδόνη (E1202)

Νάτριο χλωριούχο

Κάλιο χλωριούχο (E508)

Όξινο ανθρακικό νάτριο (E500)

Όξειδιο του πυριτίου, κολλοειδές άνυδρο (E551)

Μαγνήσιο στεατικό

Μικροκρυσταλλική κυτταρίνη

Επικάλυψη με λεπτό υμένιο

Πολυ(βινυλαλκοόλη) (E1203)

Τιτανίου διοξείδιο (E171)

Πολυαιθυλενογλυκόλη 4000 (E1521)

Τάλκης (E553b)

Σιδήρου οξείδιο κίτρινο (E172)

6.2 Ασυμβατότητες

Δεν εφαρμόζεται.

6.3 Διάρκεια ζωής

2 χρόνια.

6.4 Ιδιαίτερες προφυλάξεις κατά τη φύλαξη του προϊόντος

Το φαρμακευτικό αυτό προϊόν δεν απαιτεί ιδιαίτερες συνθήκες φύλαξης.

6.5 Φύση και συστατικά του περιέκτη

Κυψέλη οΡΑ/ΑΙ/PVC σφραγισμένη με φύλλο αλουμινίου.

TUKYSA 50 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία

Κάθε κουτί περιέχει 88 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία (11 κυψέλες με 8 δισκία η καθεμία).

TUKYSA 150 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία

Κάθε κουτί περιέχει 84 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία (21 κυψέλες με 4 δισκία η καθεμία).

Μπορεί να μην κυκλοφορούν όλες οι συσκευασίες.

6.6 Ιδιαίτερες προφυλάξεις απόρριψης

Κάθε αχρησιμοποίητο φαρμακευτικό προϊόν ή υπόλειμμα πρέπει να απορρίπτεται σύμφωνα με τις κατά τόπους ισχύουσες σχετικές διατάξεις.

7. ΚΑΤΟΧΟΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

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

8. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

TUKYSA 50 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία: EU/1/20/1526/001
TUKYSA 150 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία: EU/1/20/1526/002

9. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΠΡΩΤΗΣ ΕΓΚΡΙΣΗΣ/ΑΝΑΝΕΩΣΗΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ

11 Φεβρουαρίου 2021

10. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΑΝΑΘΕΩΡΗΣΗΣ ΤΟΥ ΚΕΙΜΕΝΟΥ

Λεπτομερείς πληροφορίες για το παρόν φαρμακευτικό προϊόν είναι διαθέσιμες στον δικτυακό τόπο του Ευρωπαϊκού Οργανισμού Φαρμάκων <http://www.ema.europa.eu>.

ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ ΙΙ

- Α. ΠΑΡΑΣΚΕΥΑΣΤΗΣ(ΕΣ) ΥΠΕΥΘΥΝΟΣ(ΟΙ) ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΔΕΣΜΕΥΣΗ ΤΩΝ ΠΑΡΤΙΔΩΝ**
- Β. ΟΡΟΙ Ή ΠΕΡΙΟΡΙΣΜΟΙ ΣΧΕΤΙΚΑ ΜΕ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ ΚΑΙ ΤΗ ΧΡΗΣΗ**
- Γ. ΑΛΛΟΙ ΟΡΟΙ ΚΑΙ ΑΠΑΙΤΗΣΕΙΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**
- Δ. ΟΡΟΙ Ή ΠΕΡΙΟΡΙΣΜΟΙ ΣΧΕΤΙΚΑ ΜΕ ΤΗΝ ΑΣΦΑΛΗ ΚΑΙ ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΙΚΗ ΧΡΗΣΗ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ**

A. ΠΑΡΑΣΚΕΥΑΣΤΗΣ ΥΠΕΥΘΥΝΟΣ ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΔΕΣΜΕΥΣΗ ΤΩΝ ΠΑΡΤΙΔΩΝ

Όνομα και διεύθυνση του παρασκευαστή που είναι υπεύθυνος για την αποδέσμευση των παρτίδων

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

B. ΟΡΟΙ Ή ΠΕΡΙΟΡΙΣΜΟΙ ΣΧΕΤΙΚΑ ΜΕ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ ΚΑΙ ΤΗ ΧΡΗΣΗ

Φαρμακευτικό προϊόν για το οποίο απαιτείται περιορισμένη ιατρική συνταγή (βλ. παράρτημα Ι: Περίληψη των Χαρακτηριστικών του Προϊόντος, παράγραφος 4.2).

Γ. ΑΛΛΟΙ ΟΡΟΙ ΚΑΙ ΑΠΑΙΤΗΣΕΙΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

- **Εκθέσεις περιοδικής παρακολούθησης της ασφάλειας (PSURs)**

Οι απαιτήσεις για την υποβολή των PSURs για το εν λόγω φαρμακευτικό προϊόν ορίζονται στον κατάλογο με τις ημερομηνίες αναφοράς της Ένωσης (κατάλογος EURD) που παρατίθεται στην παράγραφο 7, του άρθρου 107γ, της οδηγίας 2001/83/ΕΚ και κάθε επακόλουθης επικαιροποίησης όπως δημοσιεύεται στην ευρωπαϊκή δικτυακή πύλη για τα φάρμακα.

Δ. ΟΡΟΙ Ή ΠΕΡΙΟΡΙΣΜΟΙ ΣΧΕΤΙΚΑ ΜΕ ΤΗΝ ΑΣΦΑΛΗ ΚΑΙ ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΙΚΗ ΧΡΗΣΗ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

- **Σχέδιο διαχείρισης κινδύνου (ΣΔΚ)**

Ο Κάτοχος Άδειας Κυκλοφορίας (ΚΑΚ) θα διεξαγάγει τις απαιτούμενες δραστηριότητες και παρεμβάσεις φαρμακοεπαγρύπνησης όπως παρουσιάζονται στο συμφωνηθέν ΣΔΚ που παρουσιάζεται στην ενότητα 1.8.2 της άδειας κυκλοφορίας και οποιεσδήποτε επακόλουθες εγκεκριμένες αναθεωρήσεις του ΣΔΚ.

Ένα επικαιροποιημένο ΣΔΚ θα πρέπει να κατατεθεί:

- Μετά από αίτημα του Ευρωπαϊκού Οργανισμού Φαρμάκων,
- Οποτεδήποτε τροποποιείται το σύστημα διαχείρισης κινδύνου, ειδικά ως αποτέλεσμα λήψης νέων πληροφοριών που μπορούν να επιφέρουν σημαντική αλλαγή στη σχέση οφέλους-κινδύνου ή ως αποτέλεσμα της επίτευξης ενός σημαντικού οροσήμου (φαρμακοεπαγρύπνηση ή ελαχιστοποίηση κινδύνου).

- **Υποχρέωση λήψης μετεγκριτικών μέτρων**

Ο ΚΑΚ θα ολοκληρώσει εντός του δηλωμένου χρονικού πλαισίου, τα παρακάτω μέτρα:

Περιγραφή	Αναμενόμενη ημερομηνία
<p>Μετεγκριτική μελέτη αποτελεσματικότητας (PAES): Για να διερευνηθεί περαιτέρω η αποτελεσματικότητα της τουκατινίμπης σε συνδυασμό με τραστουζουμάμπη και καπεσιταβίνη για τη θεραπεία ενηλίκων ασθενών με HER2-θετικό, τοπικά προχωρημένο ή μεταστατικό καρκίνο του μαστού, οι οποίοι έχουν λάβει τουλάχιστον 2 προηγούμενες αντι-HER2 θεραπευτικές αγωγές, ο ΚΑΚ θα πρέπει να υποβάλει την τελική ανάλυση για συνολική επιβίωση (OS) και επιβίωση ελεύθερη εξέλιξης (PFS) από τη μελέτη HER2CLIMB.</p>	<p>30 Ιουνίου 2023</p>

ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ ΙΙΙ
ΕΠΙΣΗΜΑΝΣΗ ΚΑΙ ΦΥΛΛΟ ΟΔΗΓΙΩΝ ΧΡΗΣΗΣ

Α. ΕΠΙΣΗΜΑΝΣΗ

**ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΗΝ ΕΞΩΤΕΡΙΚΗ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΑ
ΚΟΥΤΙ**

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

TUKYSA 50 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία
τουκατινίμπη

2. ΣΥΝΘΕΣΗ ΣΕ ΔΡΑΣΤΙΚΗ ΟΥΣΙΑ

Κάθε επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο περιέχει 50 mg τουκατινίμπης.

3. ΚΑΤΑΛΟΓΟΣ ΕΚΔΟΧΩΝ

Περιέχει νάτριο και κάλιο. Διαβάστε το φύλλο οδηγιών χρήσης πριν από τη χρήση.

4. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ ΚΑΙ ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΟ

Επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία

88 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία.

5. ΤΡΟΠΟΣ ΚΑΙ ΟΔΟΣ(ΟΙ) ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ

Διαβάστε το φύλλο οδηγιών χρήσης πριν από τη χρήση.
Για από στόματος χρήση.

**6. ΕΙΔΙΚΗ ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ ΣΥΜΦΩΝΑ ΜΕ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΤΟ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟ
ΠΡΟΪΟΝ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΦΥΛΑΣΣΕΤΑΙ ΣΕ ΘΕΣΗ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΔΕΝ ΒΛΕΠΟΥΝ ΚΑΙ
ΔΕΝ ΠΡΟΣΕΓΓΙΖΟΥΝ ΤΑ ΠΑΙΔΙΑ**

Να φυλάσσεται σε θέση, την οποία δεν βλέπουν και δεν προσεγγίζουν τα παιδιά.

7. ΑΛΛΗ(ΕΣ) ΕΙΔΙΚΗ(ΕΣ) ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ(ΕΙΣ), ΕΑΝ ΕΙΝΑΙ ΑΠΑΡΑΙΤΗΤΗ(ΕΣ)

8. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ

ΛΗΞΗ

9. ΕΙΔΙΚΕΣ ΣΥΝΘΗΚΕΣ ΦΥΛΑΞΗΣ

Το φαρμακευτικό αυτό προϊόν δεν απαιτεί ιδιαίτερες συνθήκες φύλαξης.

10. ΙΔΙΑΙΤΕΡΕΣ ΠΡΟΦΥΛΑΞΕΙΣ ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΡΡΙΨΗ ΤΩΝ ΜΗ ΧΡΗΣΙΜΟΠΟΙΗΘΕΝΤΩΝ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΩΝ ΠΡΟΪΟΝΤΩΝ Ή ΤΩΝ ΥΠΟΛΕΙΜΜΑΤΩΝ ΠΟΥ ΠΡΟΕΡΧΟΝΤΑΙ ΑΠΟ ΑΥΤΑ, ΕΦΟΣΟΝ ΑΠΑΙΤΕΙΤΑΙ

11. ΟΝΟΜΑ ΚΑΙ ΔΙΕΥΘΥΝΣΗ ΚΑΤΟΧΟΥ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

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

12. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

EU/1/20/1526/001

13. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ

Παρτίδα

14. ΓΕΝΙΚΗ ΚΑΤΑΤΑΞΗ ΓΙΑ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ

15. ΟΔΗΓΙΕΣ ΧΡΗΣΗΣ

16. ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ ΣΕ BRAILLE

TUKYSA 50 mg

17. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ – ΔΙΣΔΙΑΣΤΑΤΟΣ ΓΡΑΜΜΩΤΟΣ ΚΩΔΙΚΑΣ (2D)

Δισδιάστατος γραμμωτός κώδικας (2D) που φέρει τον περιληφθέντα μοναδικό αναγνωριστικό κωδικό.

18. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ – ΔΕΛΟΜΕΝΑ ΑΝΑΓΝΩΣΙΜΑ ΑΠΟ ΤΟΝ ΑΝΘΡΩΠΟ

PC
SN
NN

ΕΛΑΧΙΣΤΕΣ ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΙΣ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΕΣ ΚΥΨΕΛΗΣ (BLISTER) Ή ΣΤΙΣ ΤΑΙΝΙΕΣ (STRIPS)

ΚΥΨΕΛΗ

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

TUKYSA 50 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία
τουκατινίμπη

2. ΟΝΟΜΑ ΚΑΤΟΧΟΥ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

Seagen B.V.

3. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ

ΛΗΞΗ

4. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ

Παρτίδα

5. ΑΛΛΑ ΣΤΟΙΧΕΙΑ

**ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΗΝ ΕΞΩΤΕΡΙΚΗ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΑ
ΚΟΥΤΙ**

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

TUKYSA 150 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία
τουκατινίμπη

2. ΣΥΝΘΕΣΗ ΣΕ ΔΡΑΣΤΙΚΗ ΟΥΣΙΑ

Κάθε επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο περιέχει 150 mg τουκατινίμπης.

3. ΚΑΤΑΛΟΓΟΣ ΕΚΔΟΧΩΝ

Περιέχει νάτριο και κάλιο. Διαβάστε το φύλλο οδηγιών χρήσης πριν από τη χρήση.

4. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ ΚΑΙ ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΟ

Επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία

84 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία.

5. ΤΡΟΠΟΣ ΚΑΙ ΟΔΟΣ(ΟΙ) ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ

Διαβάστε το φύλλο οδηγιών χρήσης πριν από τη χρήση.
Για από στόματος χρήση.

**6. ΕΙΔΙΚΗ ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ ΣΥΜΦΩΝΑ ΜΕ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΤΟ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟ
ΠΡΟΪΟΝ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΦΥΛΑΣΣΕΤΑΙ ΣΕ ΘΕΣΗ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΔΕΝ ΒΛΕΠΟΥΝ ΚΑΙ
ΔΕΝ ΠΡΟΣΕΓΓΙΖΟΥΝ ΤΑ ΠΑΙΔΙΑ**

Να φυλάσσεται σε θέση, την οποία δεν βλέπουν και δεν προσεγγίζουν τα παιδιά.

7. ΑΛΛΗ(ΕΣ) ΕΙΔΙΚΗ(ΕΣ) ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ(ΕΙΣ), ΕΑΝ ΕΙΝΑΙ ΑΠΑΡΑΙΤΗΤΗ(ΕΣ)

8. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ

ΛΗΞΗ

9. ΕΙΔΙΚΕΣ ΣΥΝΘΗΚΕΣ ΦΥΛΑΞΗΣ

Το φαρμακευτικό αυτό προϊόν δεν απαιτεί ιδιαίτερες συνθήκες φύλαξης.

10. ΙΔΙΑΙΤΕΡΕΣ ΠΡΟΦΥΛΑΞΕΙΣ ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΡΡΙΨΗ ΤΩΝ ΜΗ ΧΡΗΣΙΜΟΠΟΙΗΘΕΝΤΩΝ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΩΝ ΠΡΟΪΟΝΤΩΝ Ή ΤΩΝ ΥΠΟΛΕΙΜΜΑΤΩΝ ΠΟΥ ΠΡΟΕΡΧΟΝΤΑΙ ΑΠΟ ΑΥΤΑ, ΕΦΟΣΟΝ ΑΠΑΙΤΕΙΤΑΙ

11. ΟΝΟΜΑ ΚΑΙ ΔΙΕΥΘΥΝΣΗ ΚΑΤΟΧΟΥ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

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

12. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

EU/1/20/1526/002

13. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ

Παρτίδα

14. ΓΕΝΙΚΗ ΚΑΤΑΤΑΞΗ ΓΙΑ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ

15. ΟΔΗΓΙΕΣ ΧΡΗΣΗΣ

16. ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ ΣΕ BRAILLE

TUKYSA 150 mg

17. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ – ΔΙΣΔΙΑΣΤΑΤΟΣ ΓΡΑΜΜΩΤΟΣ ΚΩΔΙΚΑΣ (2D)

Δισδιάστατος γραμμωτός κώδικας (2D) που φέρει τον περιληφθέντα μοναδικό αναγνωριστικό κωδικό.

18. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ – ΔΕΛΟΜΕΝΑ ΑΝΑΓΝΩΣΙΜΑ ΑΠΟ ΤΟΝ ΑΝΘΡΩΠΟ

PC
SN
NN

ΕΛΑΧΙΣΤΕΣ ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΙΣ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΕΣ ΚΥΨΕΛΗΣ (BLISTER) Ή ΣΤΙΣ ΤΑΙΝΙΕΣ (STRIPS)

ΚΥΨΕΛΗ

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

ΤΥΚΥΣΑ 150 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία
τουκατινίμπη

2. ΟΝΟΜΑ ΚΑΤΟΧΟΥ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

Seagen B.V.

3. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ

ΛΗΞΗ

4. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ

Παρτίδα

5. ΑΛΛΑ ΣΤΟΙΧΕΙΑ

B. ΦΥΛΛΟ ΟΔΗΓΙΩΝ ΧΡΗΣΗΣ

Φύλλο οδηγιών χρήσης: Πληροφορίες για τον ασθενή

TUKYSA 50 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία

**TUKYSA 150 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία
τουκατινίμπη**

▼ Το φάρμακο αυτό τελεί υπό συμπληρωματική παρακολούθηση. Αυτό θα επιτρέψει το γρήγορο προσδιορισμό νέων πληροφοριών ασφάλειας. Μπορείτε να βοηθήσετε μέσω της αναφοράς πιθανών ανεπιθύμητων ενεργειών που ενδεχομένως παρουσιάζετε. Βλ. τέλος της παραγράφου 4 για τον τρόπο αναφοράς ανεπιθύμητων ενεργειών.

Διαβάστε προσεκτικά ολόκληρο το φύλλο οδηγιών χρήσης πριν αρχίσετε να παίρνετε αυτό το φάρμακο, διότι περιλαμβάνει σημαντικές πληροφορίες για σας.

- Φυλάξτε αυτό το φύλλο οδηγιών χρήσης. Ίσως χρειαστεί να το διαβάσετε ξανά.
- Εάν έχετε περαιτέρω απορίες, ρωτήστε τον γιατρό ή τον φαρμακοποιό σας.
- Η συνταγή για αυτό το φάρμακο χορηγήθηκε αποκλειστικά για σας. Δεν πρέπει να δώσετε το φάρμακο σε άλλους. Μπορεί να τους προκαλέσει βλάβη, ακόμα και όταν τα συμπτώματα της ασθένειάς τους φαίνονται ίδια με τα δικά σας.
- Εάν παρατηρήσετε κάποια ανεπιθύμητη ενέργεια, ενημερώστε τον γιατρό ή τον φαρμακοποιό σας. Αυτό ισχύει και για κάθε πιθανή ανεπιθύμητη ενέργεια που δεν αναφέρεται στο παρόν φύλλο οδηγιών χρήσης. Βλέπε παράγραφο 4.

Τι περιέχει το παρόν φύλλο οδηγιών

1. Τι είναι το TUKYSA και ποια είναι η χρήση του
2. Τι πρέπει να γνωρίζετε πριν πάρετε το TUKYSA
3. Πώς να πάρετε το TUKYSA
4. Πιθανές ανεπιθύμητες ενέργειες
5. Πώς να φυλάσσετε το TUKYSA
6. Περιεχόμενα της συσκευασίας και λοιπές πληροφορίες

1. Τι είναι το TUKYSA και ποια είναι η χρήση του

Τι είναι το TUKYSA

Το TUKYSA είναι ένα φάρμακο για τον καρκίνο του μαστού. Περιέχει τη δραστική ουσία τουκατινίμπη και ανήκει σε μια ομάδα φαρμάκων που ονομάζονται αναστολείς των πρωτεϊνικών κινασών, οι οποίοι αποτρέπουν την αύξηση ορισμένων τύπων καρκινικών κυττάρων στο σώμα.

Ποια είναι η χρήση του TUKYSA

Το TUKYSA χρησιμοποιείται για ενήλικες οι οποίοι έχουν καρκίνο του μαστού, ο οποίος:

- έχει έναν υποδοχέα (στόχο) στα καρκινικά κύτταρα που ονομάζεται υποδοχέας του επιδερμικού αυξητικού παράγοντα 2 (HER2-θετικός καρκίνος του μαστού)
- έχει εξαπλωθεί πέρα από τον αρχικό όγκο ή σε άλλα όργανα όπως ο εγκέφαλος ή δεν μπορεί να αφαιρεθεί με χειρουργική επέμβαση
- έχει υποβληθεί προηγουμένως σε θεραπεία με ορισμένες άλλες θεραπείες για τον καρκίνο του μαστού

Το TUKYSA λαμβάνεται μαζί με δύο άλλα φάρμακα για τον καρκίνο, **τραστοζουμάμπη** και **καπεσιταβίνη**. Ξεχωριστά φύλλα οδηγιών χρήσης είναι διαθέσιμα για αυτά τα φάρμακα. **Απευθυνθείτε στον γιατρό σας** για να σας ενημερώσει σχετικά με αυτά.

Πώς δρα το TUKYSA

Το TUKYSA δρα μπλοκάροντας τους υποδοχείς του HER2 στα καρκινικά κύτταρα. Ο HER2 παράγει σήματα τα οποία μπορούν να βοηθήσουν τον καρκίνο να αυξηθεί, και το μπλοκάρισμά τους μπορεί να καθυστερήσει ή να σταματήσει τα καρκινικά κύτταρα από το να αναπτύσσονται ή μπορεί να τα καταστρέψει τελείως.

2. Τι πρέπει να γνωρίζετε πριν πάρετε το TUKYSA

Μην πάρετε το TUKYSA

- σε περίπτωση αλλεργίας στην τουκατινίμπη ή σε οποιοδήποτε άλλο από τα συστατικά αυτού του φαρμάκου (αναφέρονται στην παράγραφο 6)

Προειδοποιήσεις και προφυλάξεις

- Απευθυνθείτε στον γιατρό σας πριν πάρετε το TUKYSA εάν έχετε ηπατικά προβλήματα. Κατά τη διάρκεια της θεραπείας σας, ο γιατρός σας θα πραγματοποιεί εξετάσεις για να ελέγχει ότι το ήπαρ σας λειτουργεί κανονικά.
- Το TUKYSA μπορεί να προκαλέσει σοβαρή διάρροια. Απευθυνθείτε στον γιατρό σας αμέσως με το πρώτο σημάδι διάρροιας.
- Το TUKYSA ενδέχεται να βλάψει ένα αγέννητο βρέφος όταν λαμβάνεται από έγκυο γυναίκα. Απευθυνθείτε στον γιατρό σας πριν πάρετε το TUKYSA εάν νομίζετε ότι μπορεί να είστε έγκυος ή σχεδιάζετε να αποκτήσετε παιδί. Βλ. παράγραφο με τίτλο «Κύηση και θηλασμός» παρακάτω.

Παιδιά και έφηβοι

Το TUKYSA δεν πρέπει να χρησιμοποιείται σε παιδιά ηλικίας κάτω των 18 ετών. Η ασφάλεια του TUKYSA και το πόσο αποτελεσματικό είναι δεν έχουν μελετηθεί στη συγκεκριμένη ηλικιακή ομάδα.

Άλλα φάρμακα και TUKYSA

Ενημερώστε τον γιατρό ή τον φαρμακοποιό σας εάν παίρνετε, έχετε πρόσφατα πάρει ή μπορεί να πάρετε άλλα φάρμακα.

Ορισμένα φάρμακα μπορεί να επηρεάσουν τον τρόπο με τον οποίο λειτουργεί το TUKYSA ή το TUKYSA μπορεί να επηρεάσει τον τρόπο με τον οποίο λειτουργούν εκείνα. Αυτά τα φάρμακα περιλαμβάνουν ορισμένα φάρμακα στις ακόλουθες ομάδες:

- υπερικό (βαλσαμόχορτο, St. John's wort) – ένα φυτικό προϊόν που χρησιμοποιείται για τη θεραπεία της κατάθλιψης
- ιτρακοναζόλη, κετοκοναζόλη, βορικοναζόλη, ποζακοναζόλη – χρησιμοποιούνται για τη θεραπεία μυκητιασικών λοιμώξεων
- ριφαμπικίνη – χρησιμοποιείται για τη θεραπεία λοιμώξεων
- δαρουναβίρη, σακουιναβίρη, τιπραναβίρη – χρησιμοποιούνται για τη θεραπεία του HIV
- φαιντοϊνή, καρβामαζεπίνη – χρησιμοποιούνται για τη θεραπεία της επιληψίας ή μιας επώδυνης κατάστασης του προσώπου που ονομάζεται νευραλγία τριδύμου ή για τον έλεγχο σοβαρής διαταραχής της διάθεσης όταν άλλα φάρμακα δεν λειτουργούν
- βουσπιρόνη – χρησιμοποιείται για τη θεραπεία ορισμένων προβλημάτων ψυχικής υγείας
- σιρόλιμους, τακρόλιμους – χρησιμοποιούνται για τον έλεγχο της ανοσολογικής απάντησης του οργανισμού σας μετά από μεταμόσχευση
- διγοξίνη – χρησιμοποιείται για τη θεραπεία καρδιακών προβλημάτων

- λομιταπίδη, λοβαστατίνη – χρησιμοποιούνται για τη θεραπεία μη φυσιολογικών επιπέδων χοληστερίνης
- αλφαιντανίλη – χρησιμοποιείται για την ανακούφιση από τον πόνο
- αβαναφίλη, βαρδεναφίλη – χρησιμοποιούνται για τη θεραπεία της στυτικής δυσλειτουργίας
- δαριφενασίνη – χρησιμοποιείται για τη θεραπεία της ακράτειας ούρων
- μιδαζολάμη, τριαζολάμη – χρησιμοποιούνται για τη θεραπεία επιληπτικών κρίσεων, αγχωδών διαταραχών, πανικού, ταραχής και αϋπνίας
- ρεπαγλινίδη – χρησιμοποιείται για τη θεραπεία του διαβήτη τύπου 2
- εβαστίνη – ένα αντισταμινικό που χρησιμοποιείται για τη θεραπεία της εποχικής και χρόνιας αλλεργικής ρινίτιδας και ρινοεπιπεφυκίτιδας.
- εβερόλιμους, ιμπρουτινίμη – χρησιμοποιούνται για τη θεραπεία ορισμένων καρκίνων
- ναλοξεγκόλη – χρησιμοποιείται για την αντιμετώπιση της δυσκοιλιότητας

Κύηση και θηλασμός

Το TUKYSA μπορεί να προκαλέσει επιβλαβείς επιδράσεις σε ένα αγέννητο βρέφος όταν λαμβάνεται από έγκυο γυναίκα. Ο γιατρός σας θα πραγματοποιήσει τεστ εγκυμοσύνης πριν αρχίσετε να παίρνετε το TUKYSA.

- Εάν είστε έγκυος, νομίζετε ότι **μπορεί να είστε έγκυος ή σχεδιάζετε να αποκτήσετε παιδί, ζητήστε τη συμβουλή του γιατρού σας** πριν πάρετε αυτό το φάρμακο. Ο γιατρός σας θα σταθμίσει το δυνητικό όφελος για εσάς έναντι του κινδύνου για το αγέννητο βρέφος.
- **Χρησιμοποιείτε μια αξιόπιστη μέθοδο αντισύλληψης** για να αποφύγετε να μείνετε έγκυος ενόσω παίρνετε το TUKYSA και για τουλάχιστον 1 εβδομάδα μετά την τελευταία δόση.
- **Εάν είστε άνδρας και έχετε σεξουαλική σύντροφο η οποία μπορεί να μείνει έγκυος, χρησιμοποιείτε μια αξιόπιστη μέθοδο αντισύλληψης** για να αποφύγετε την τεκνοποίηση ενόσω παίρνετε το TUKYSA και για τουλάχιστον 1 εβδομάδα μετά την τελευταία δόση.
- Εάν **μείνετε έγκυος** κατά τη διάρκεια της θεραπείας με το TUKYSA, **ενημερώστε τον γιατρό σας**. Ο γιατρός σας θα αξιολογήσει το δυνητικό όφελος για εσάς από τη συνέχιση αυτού του φαρμάκου και τον κίνδυνο για το αγέννητο βρέφος.

Δεν είναι γνωστό εάν το TUKYSA περνά στο μητρικό γάλα.

- Εάν **θηλάζετε ή σχεδιάζετε να θηλάσετε, ζητήστε τη συμβουλή του γιατρού σας** πριν πάρετε αυτό το φάρμακο. Δεν πρέπει να θηλάσετε κατά τη διάρκεια της θεραπείας με το TUKYSA και για τουλάχιστον για 1 εβδομάδα μετά την τελευταία δόση. Απευθυνθείτε στον γιατρό σας σχετικά με τον καλύτερο τρόπο σίτισης του βρέφους σας κατά τη διάρκεια της θεραπείας.

Ζητήστε τη συμβουλή του γιατρού ή του φαρμακοποιού σας πριν πάρετε το TUKYSA εάν έχετε οποιοσδήποτε ερωτήσεις.

Οδήγηση και χειρισμός μηχανημάτων

Το TUKYSA δεν αναμένεται να επηρεάσει την ικανότητά σας για οδήγηση ή χειρισμό μηχανημάτων. Ωστόσο, είστε υπεύθυνοι να αποφασίσετε εάν μπορείτε να οδηγείτε ένα μηχανοκίνητο όχημα ή να εκτελείτε άλλες δραστηριότητες που απαιτούν αυξημένη συγκέντρωση.

Το TUKYSA περιέχει νάτριο και κάλιο

Το φάρμακο αυτό περιέχει 55,3 mg νατρίου (κύριο συστατικό μαγειρικού/επιτραπέζιου άλατος) σε κάθε δόση των 300 mg. Αυτό ισοδυναμεί με το 2,75% της συνιστώμενης μέγιστης ημερήσιας πρόσληψης νατρίου με την διατροφή για έναν ενήλικα.

Το φάρμακο αυτό περιέχει 60,6 mg καλίου ανά δόση των 300 mg Πρέπει να λαμβάνεται υπόψη από ασθενείς με μειωμένη νεφρική λειτουργία ή ασθενείς σε δίαιτα ελεγχόμενου καλίου.

3. Πώς να πάρετε το TUKYSA

Πάντοτε να παίρνετε το φάρμακο αυτό αυστηρά σύμφωνα με τις οδηγίες του γιατρού ή του φαρμακοποιού σας. Εάν έχετε αμφιβολίες, ρωτήστε τον γιατρό ή τον φαρμακοποιό σας.

Δοσολογία

Η συνιστώμενη δόση είναι 300 mg (δύο δισκία των 150 mg) από το στόμα δύο φορές την ημέρα.

Ο γιατρός σας μπορεί να αλλάξει τη δόση του TUKYSA εάν παρουσιάσετε ορισμένες ανεπιθύμητες ενέργειες. Για να είναι δυνατή μια χαμηλότερη δόση, ο γιατρός σας μπορεί να συνταγογραφήσει δισκία των 50 mg.

Τρόπος χορήγησης

Το TUKYSA μπορεί να λαμβάνεται με τροφή ή μεταξύ των γευμάτων.

- Καταπίνετε τα δισκία ολόκληρα, το ένα μετά το άλλο.
- Να παίρνετε κάθε δόση με μεσοδιάστημα περίπου 12 ωρών τις ίδιες ώρες κάθε μέρα.
- Μη μασάτε ή θρυμματίζετε το δισκίο.
- Μην πάρετε μια πρόσθετη δόση σε περίπτωση που κάνετε εμετό μετά τη λήψη του TUKYSA, αλλά συνεχίστε με την επόμενη προγραμματισμένη δόση.

Εάν πάρετε μεγαλύτερη δόση TUKYSA από την κανονική

Απευθυνθείτε σε έναν γιατρό ή φαρμακοποιό αμέσως. Εάν είναι δυνατόν, δείξτε τους τη συσκευασία.

Εάν ξεχάσετε να πάρετε το TUKYSA

Μην πάρετε διπλή δόση για να αναπληρώσετε τη δόση που ξεχάσατε. Απλά πάρτε την επόμενη δόση την προγραμματισμένη ώρα.

Εάν σταματήσετε να παίρνετε το TUKYSA

Το TUKYSA είναι μια μακροχρόνια θεραπεία και πρέπει να την παίρνετε συνεχώς. **Μη σταματήσετε να παίρνετε το TUKYSA** χωρίς να συζητήσετε με τον γιατρό σας.

Ενώσω παίρνετε το TUKYSA

- Ανάλογα με τις ανεπιθύμητες ενέργειες που τυχόν έχετε, ο γιατρός σας μπορεί να συστήσει μείωση της δόσης σας ή προσωρινή διακοπή της θεραπείας σας.
- Ο γιατρός σας μπορεί επίσης να ελέγχει την ηπατική λειτουργία σας κατά τη διάρκεια της θεραπείας με το TUKYSA.

4. Πιθανές ανεπιθύμητες ενέργειες

Όπως όλα τα φάρμακα, έτσι και αυτό το φάρμακο μπορεί να προκαλέσει ανεπιθύμητες ενέργειες, αν και δεν παρουσιάζονται σε όλους τους ανθρώπους. Είναι δυνατόν να παρουσιαστούν οι ακόλουθες ανεπιθύμητες ενέργειες με αυτό το φάρμακο.

Πολύ συχνές (μπορεί να επηρεάσουν περισσότερα από 1 στα 10 άτομα):

- διάρροια,
- ναυτία,
- έμετος,
- πληγές στο στόμα, φλεγμονή του στόματος, στοματικά έλκη,
- ηπατικά προβλήματα, τα οποία μπορούν να προκαλέσουν κνησμό, κιτρίνισμα των οφθαλμών και του δέρματος, σκουρόχρωμα ούρα και πόνο ή δυσφορία στην άνω δεξιά περιοχή του στομάχου,
- εξάνθημα,
- πόνος στις αρθρώσεις,
- απώλεια βάρους,
- ρινορραγία.

Ενημερώστε τον γιατρό ή τον φαρμακοποιό σας εάν παρατηρήσετε οποιεσδήποτε ανεπιθύμητες ενέργειες.

Αναφορά ανεπιθύμητων ενεργειών

Εάν παρατηρήσετε κάποια ανεπιθύμητη ενέργεια, ενημερώστε τον γιατρό ή τον φαρμακοποιό σας. Αυτό ισχύει και για κάθε πιθανή ανεπιθύμητη ενέργεια που δεν αναφέρεται στο παρόν φύλλο οδηγιών χρήσης. Μπορείτε επίσης να αναφέρετε ανεπιθύμητες ενέργειες απευθείας, μέσω του εθνικού συστήματος αναφοράς που αναγράφεται στο [Παράρτημα V](#). Μέσω της αναφοράς ανεπιθύμητων ενεργειών μπορείτε να βοηθήσετε στη συλλογή περισσότερων πληροφοριών σχετικά με την ασφάλεια του παρόντος φαρμάκου.

5. Πώς να φυλάσσετε το TUKYSA

Το φάρμακο αυτό πρέπει να φυλάσσεται σε μέρη που δεν το βλέπουν και δεν το φθάνουν τα παιδιά.

Να μη χρησιμοποιείτε αυτό το φάρμακο μετά την ημερομηνία λήξης που αναφέρεται στην κυψέλη και στο κουτί. Η ημερομηνία λήξης είναι η τελευταία ημέρα του μήνα που αναφέρεται εκεί.

Το φαρμακευτικό αυτό προϊόν δεν απαιτεί ιδιαίτερες συνθήκες φύλαξης.

Μην πετάτε φάρμακα στο νερό της αποχέτευσης ή στα οικιακά απορρίμματα. Ρωτήστε τον φαρμακοποιό σας για το πώς να πετάξετε τα φάρμακα που δεν χρησιμοποιείτε πια. Αυτά τα μέτρα θα βοηθήσουν στην προστασία του περιβάλλοντος.

6. Περιεχόμενα της συσκευασίας και λοιπές πληροφορίες

Τι περιέχει το TUKYSA

Η **δραστική ουσία** είναι η τουκατινίμη. Κάθε επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο περιέχει είτε 50 mg είτε 150 mg τουκατινίμης.

Τα άλλα συστατικά είναι:

- Πυρήνας δισκίου – κοποβιδόνη, κροσποβιδόνη, νάτριο χλωριούχο, κάλιο χλωριούχο, όξινο ανθρακικό νάτριο, πυριτία, κολλοειδής άνυδρη, μαγνήσιο στεατικό, μικροκρυσταλλική κυτταρίνη (βλ. παράγραφο 2 «Το TUKYSA περιέχει νάτριο και κάλιο»).
- Επικάλυψη με λεπτό υμένιο – πολυ(βινυλαλκοόλη), τιτανίου διοξειδίο, πολυαιθυλενογλυκόλη, τάλκης, σιδήρου οξείδιο κίτρινο.

Εμφάνιση του TUKYSA και περιεχόμενα της συσκευασίας

Τα TUKYSA 50 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία είναι στρογγυλά, κίτρινα και χαραγμένα με την ένδειξη «TUC» στη μία πλευρά και «50» στην πίσω πλευρά.

Τα TUKYSA 150 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία είναι ωοειδούς σχήματος, κίτρινα και χαραγμένα με την ένδειξη «TUC» στη μία πλευρά και «150» στην πίσω πλευρά.

Το TUKYSA παρέχεται σε κυψέλες από φύλλο αλουμινίου. Κάθε συσκευασία περιέχει:

TUKYSA 50 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία

- 88 δισκία (11 κυψέλες των 8 δισκίων η καθεμία).

TUKYSA 150 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία

- 84 δισκία (21 κυψέλες των 4 δισκίων η καθεμία).

Μπορεί να μην κυκλοφορούν όλες οι συσκευασίες.

Κάτοχος Άδειας Κυκλοφορίας και Παρασκευαστής
Seagen B.V.
Evert van de Beekstraat 1-104
1118CL Schiphol
Ολλανδία

Για οποιαδήποτε πληροφορία σχετικά με το παρόν φαρμακευτικό προϊόν, παρακαλείστε να απευθυνθείτε στον τοπικό αντιπρόσωπο του Κατόχου της Άδειας Κυκλοφορίας:

België/Belgique/Belgien

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

България

Swixx Biopharma EOOD
Тел.: +359 2 4942 480

Česká republika

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

Danmark

Seagen Denmark ApS
Tlf: +45 89 88 83 53

Deutschland

Seagen Germany GmbH
Tel: +49 893 803 6915

Eesti

Swixx Biopharma OÜ
Tel: +372 640 1030

Ελλάδα

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

España

Seagen Spain S.L.U.
Tel: (+34) 919 011 012

France

Seagen France SAS
Tél: +33 184 88 80 69

Hrvatska

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

Ireland

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

Ísland

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

Italia

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

Lietuva

Swixx Biopharma UAB
Tel: +370 5 236 9140

Luxembourg/Luxemburg

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

Magyarország

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

Malta

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

Nederland

Seagen B.V.
Tel: +31 202 419041

Norge

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

Österreich

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

Polska

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

Portugal

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

România

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

Slovenija

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

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

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

Κύπρος

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

Sverige

Seagen B.V. (Nederländerna)
Tel: (+46) 108 885 437

Latvija

Swixx Biopharma SIA
Tel: +371 6 6164 750

United Kingdom (Northern Ireland)

Seagen B.V. (Netherlands)
Tel: +44 330 818 0490

Το παρόν φύλλο οδηγιών χρήσης αναθεωρήθηκε για τελευταία φορά στις

Λεπτομερείς πληροφορίες για το φάρμακο αυτό είναι διαθέσιμες στο δικτυακό τόπο του Ευρωπαϊκού Οργανισμού Φαρμάκων:

<http://www.ema.europa.eu>.