

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

1. LÄKEMEDLETS NAMN

TUKYSA 50 mg filmdragerade tabletter
TUKYSA 150 mg filmdragerade tabletter

2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

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

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

Hjälpämnen med känd effekt

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

För fullständig förteckning över hjälpämnena, se avsnitt 6.1.

3. LÄKEMEDELFORM

Filmdragerad tablett (tablett).

TUKYSA 50 mg filmdragerade tabletter

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

TUKYSA 150 mg filmdragerade tabletter

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

4. KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

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

4.2 Dosering och administreringsätt

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

Dosering

Rekommenderad dos är 300 mg tukatinib (två 150 mg-tabletter) taget två gånger dagligen, i kombination med trastuzumab och kapecitabin i doser som beskrivs i tabell 1. För samtidigt administrerat trastuzumab och kapecitabin hänvisas till respektive produktresumé för ytterligare information. Behandlingskomponenterna kan administreras i vilken ordning som helst.

Tabell 1: Rekommenderad dosering

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

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

Glömd dos

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

Dosändring

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

Tabell 2: Rekommenderade dosminskningar av tukatinib vid biverkningar

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

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

Tabell 3: Rekommenderade dosändringar av tukatinib vid biverkningar

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

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

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

Samtidig administrering med CYP2C8-hämmare

Samtidig användning av starka CYP2C8-hämmare ska undvikas. Om samtidig användning med en stark CYP2C8-hämmare inte kan undvikas, ska startdosen för tukatinib minskas till 100 mg oralt två gånger dagligen. Efter utsättning av den starka CYP2C8-hämmaren i 3 elimineringshalveringstider, ska tukatinib återupptas i den dos som användes innan hämmaren sattes in (se avsnitt 4.4 och 4.5). Övervakning av TUKYSA-toxicitet ska utökas vid administrering med måttliga CYP2C8-hämmare.

Särskilda populationer

Äldre

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

Nedsatt njurfunktion

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

Nedsatt leverfunktion

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

Pediatrik population

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

Administreringssätt

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

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

4.3 Kontraindikationer

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

4.4 Varningar och försiktighet

Laboratorietester

Förhöjt ALAT, ASAT och bilirubin

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

Förhöjt kreatinin utan nedsatt njurfunktion

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

Diarré

Diarré, inklusive svåra episoder med exempelvis uttorkning, hypotoni, akut njurskada och dödsfall, har rapporterats under behandling med tukatinib (se avsnitt 4.8). Vid diarré ska antidiarroika administreras enligt klinisk indikation. Vid diarré av grad ≥ 3 ska behandlingen med tukatinib avbrytas, dosen sedan minskas eller sätts ut permanent (se avsnitt 4.2). Medicinsk behandling ska sättas in skyndsamt även i händelse av ihållande diarré av grad 2 samtidigt med illamående och/eller kräkningar av grad ≥ 2 . Diagnostiska tester ska utföras enligt klinisk indikation för att utesluta infektiösa orsaker till diarré av grad 3 eller 4 eller diarré av alla grader med komplicerande faktorer (uttorkning, feber, neutropeni).

Embryofetal toxicitet

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

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

Känsliga CYP3A-substrat

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

P-gp-substrat

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

Starka CYP3A-/måttliga CYP2C8-inducerare

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

Starka/måttliga CYP2C8-hämmare

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

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

Information om hjälpämnen

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

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

4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

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

Effekter av andra läkemedel på tukatinib

CYP3A-/CYP2C8-inducerare

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

CYP2C8-hämmare

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

CYP3A-hämmare

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

Protonpumphämmare

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

Effekter av tukatinib på andra läkemedel

CYP3A-substrat

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

allvarliga eller livshotande toxiciteter och ska undvikas. Om samtidig användning inte kan undvikas, ska CYP3A-substratdosen minskas i enlighet med det samtidiga läkemedlets produktresumé.

P-gp-substrat

I en klinisk läkemedelsinteraktionsstudie visades att samtidig administrering av tukatinib och digoxin (ett känsligt P-gp-substrat) resulterade i ökade digoxinkoncentrationer (2,4 gånger C_{max} [90 % KI: 1,9; 2,9] och 1,5 gånger AUC [90 % KI: 1,3; 1,7]). Samtidig användning av tukatinib och ett P-gp-substrat kan resultera i ökade plasmakoncentrationer av P-gp-substratet, vilket kan öka toxiciteten förknippad med P-gp-substratet. Dosminskning av P-gp-substrat (inklusive känsliga intestinala substrat såsom dabigatran) ska övervägas i enlighet med det samtidiga läkemedlets produktresumé och P-gp-substrat ska administreras med försiktighet vid minimala koncentrationsändringar då det kan orsaka allvarliga eller livshotande toxiciteter (se avsnitt 4.4).

CYP2C8-substrat

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

MATE1/2K-substrat

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

CYP2C9-substrat

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

4.6 Fertilitet, graviditet och amning

Fertila kvinnor/Preventivmedel hos män och kvinnor

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

Läs även avsnitt 4.6 i produktresumén för trastuzumab och kapecitabin.

Graviditet

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

Amning

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

Fertilitet

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

4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

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

4.8 Biverkningar

Sammanfattning av säkerhetsprofilen

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

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

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

Lista över biverkningar i tabellform

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

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

Tabell 4. Biverkningar

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

1. Stomatit omfattar stomatit, orofaryngeal smärta, oral ulceration, oral smärta, sår på läpparna, tungsmärta, blåsor på tungan, blåsor på läpparna, oral dysestesi, sår på tungan, aftöst sår.

2. Hudutslag omfattar makulopapulöst utslag, hudutslag, akneiform dermatit, erytem, makulära utslag, papulösa utslag, pustulösa utslag, kliande utslag, erytematösa utslag, fjällande hud, nässelutslag, allergisk dermatit, palmarerytem, plantarerytem och hudtoxicitet.

3. Förhöjt bilirubin i blodet omfattar även hyperbilirubinemi.

Beskrivning av utvalda biverkningar

Förhöjt ALAT, ASAT eller bilirubin

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

Diarré

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

Förhöjt kreatinin utan nedsatt njurfunktion

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

Särskilda populationer

Äldre

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

Rapportering av misstänkta biverkningar

Det är viktigt att rapportera misstänkta biverkningar efter att läkemedlet godkänts. Det gör det möjligt att kontinuerligt övervaka läkemedlets nytta-riskförhållande. Hälso- och sjukvårdspersonal uppmanas att rapportera varje misstänkt biverkning till:

webbplats: www.fimea.fi

Säkerhets- och utvecklingscentret för läkemedelsområdet Fimea

Biverkningsregistret

PB 55

00034 FIMEA

4.9 Överdoser

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

5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiska egenskaper

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

Verkningsmekanism

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

Farmakodynamisk effekt

Hjärtelektrofysiologi

Multipla doser av tukatinib 300 mg två gånger dagligen hade inte någon effekt på QTc-intervallet i en TQT-studie hos friska försökspersoner.

Klinisk effekt och säkerhet

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

Patienter med hjärnmetastaser, inklusive dem med obehandlad eller tilltagande lesioner, var kvalificerade att skriva in sig förutsatt att de var neurologiskt stabila och inte behövde omedelbart hjärnstrålbehandling eller hjärnkirurgi. Patienter som behövde lokal intervention kunde få lokal behandling och därefter skrivas in. Studien omfattade patienter med obehandlade hjärnmetastaser samt patienter med behandlade hjärnmetastaser som antingen varit stabila eller som tilltagit sedan den senaste strålbehandlingen av hjärnan eller kirurgin. Patienter uteslöts från studien om de fick systemiska kortikosteroider (totalt ≥ 2 mg dagligen av dexametason eller motsvarande) för kontroll av

symtom från CNS-metastaser < 28 dagar före den första dosen av studiebehandlingen exkluderades från studien. Studien exkluderade även patienter med leptomeningeal sjukdom. Patienter som tidigare behandlats med HER2-tyrosinkinashämmare exkluderades, med undantag för patienter som fick lapatinib i ≤ 21 dagar och uteslöts av andra orsaker än sjukdomsprogress eller allvarlig toxicitet. Endokrin behandling tilläts inte som samtidig behandling för patienter med hormonreceptorpositiva tumörer, med undantag för gonadotropinfrisättande hormonagonister som används för ovariell suppression hos premenopausala kvinnor.

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

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

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

Det primära effektmåttet var progressionsfri överlevnad (PFS) bedömd genom blindad oberoende central granskning (blinded independent central review, BICR) av de första 480 randomiserade patienterna. I denna population var mediandurationen för exponering för tukatinib 7,3 månader (intervall < 0,1-35,1) för patienter i gruppen som fick tukatinib + trastuzumab + kapecitabin jämfört med 4,4 månader (intervall < 0,1-24,0) för patienter i gruppen som fick placebo + trastuzumab + kapecitabin. Liknande skillnader i exponering för trastuzumab och kapecitabin observerades. Sekundära effektmått utvärderades hos alla randomiserade patienter (N = 612) och omfattade total överlevnad (OS), PFS hos patienter med tidigare eller befintliga hjärnmetastaser (PFS_{BrainMets}) och bekräftad objektiv responsfrekvens (ORR).

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

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

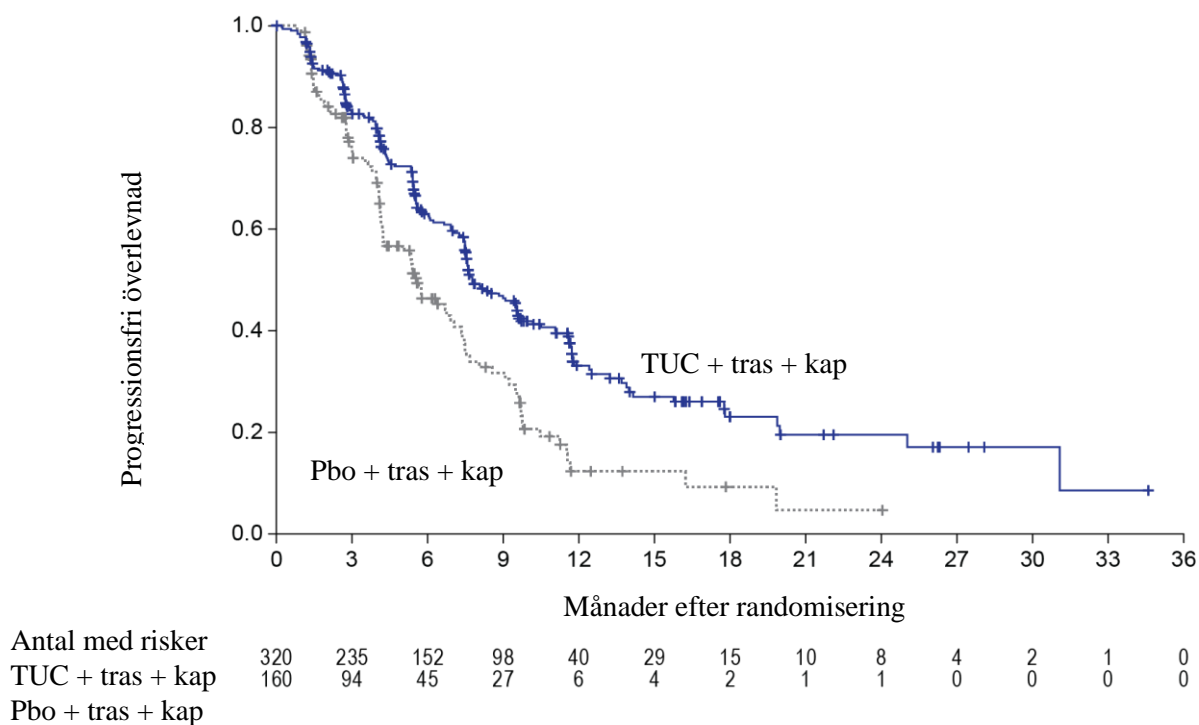
Tabell 5. Effekresultat från studien HER2CLIMB (primär analys)

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

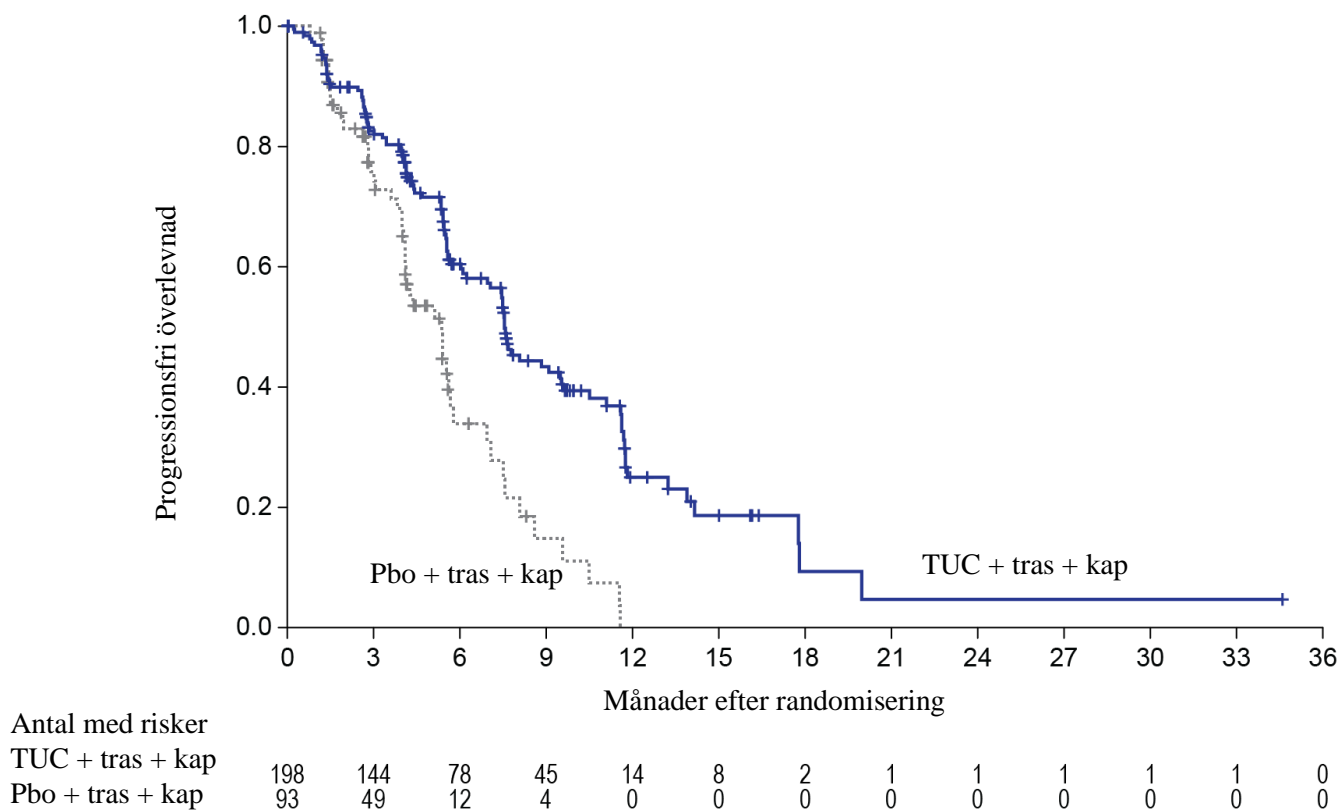
BICR = blindad oberoende central granskning, KI = konfidensintervall, PFS = progressionsfri överlevnad, OS = total överlevnad, ORR = objektiv svarsfrekvens, CR = komplett respons, PR = partiell respons, DOR = responsduration.

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

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



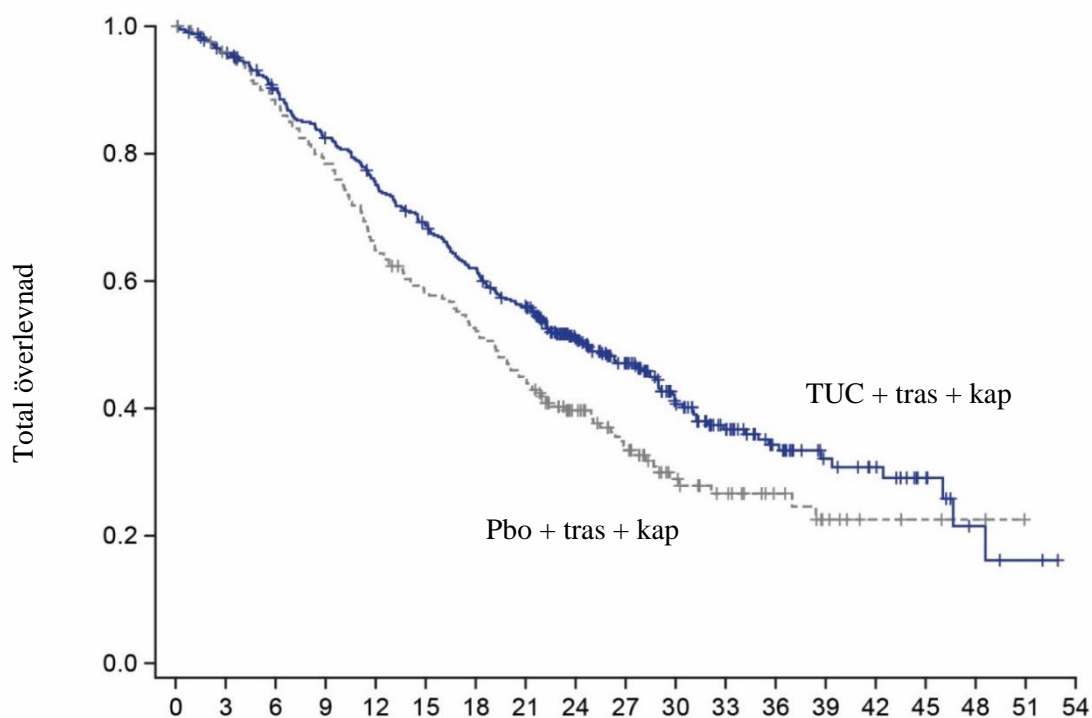
Figur 2. Kaplan Meier-kurvor för progressionsfri överlevnad (enligt BICR) hos patienter med hjärnmetastaser



Som planerat enligt protokollet utfördes den slutliga OS-analysen cirka två år efter att den sista patienten randomiserats. Analysen utfördes baserat på 370 händelser, vilket motsvarade en medianuppföljning på 29,6 månader. Median-OS var 24,7 månader (95 % KI: 21,6; 28,9) för patienter i gruppen som fick tukatinib + trastuzumab + kapecitabin jämfört med 19,2 månader (95 % KI: 16,4;

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

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



| | Månader efter randomisering | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
|------------------|-----------------------------|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|
| Antal med risker | 0 | 3 | 6 | 9 | 12 | 15 | 18 | 21 | 24 | 27 | 30 | 33 | 36 | 39 | 42 | 45 | 48 | 51 | 54 |
| TUC + tras + kap | 410 | 387 | 356 | 325 | 295 | 268 | 241 | 214 | 153 | 122 | 81 | 56 | 38 | 24 | 19 | 11 | 4 | 2 | 0 |
| Pbo + tras + kap | 202 | 191 | 174 | 156 | 129 | 114 | 103 | 87 | 63 | 47 | 28 | 21 | 14 | 8 | 4 | 3 | 2 | 0 | 0 |

Pediatrik population

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

5.2 Farmakokinetiska egenskaper

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

Absorption

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

Effekter av mat

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

Distribution

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

Metabolism

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

Interaktionsstudier in vitro

Tukatinib är ett substrat för CYP2C8 och CYP3A.

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

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

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

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

Eliminering

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

Utsöndring

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

Särskilda populationer

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

Nedsatt njurfunktion

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

Nedsatt leverfunktion

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

5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

Studier avseende karcinogenicitet har inte utförts med tukatinib. Tukatinib var inte klastogent eller mutagent i ett standardbatteri med genotoxicitetstester.

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

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

6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER

6.1 Förteckning över hjälpämnen

Tablettkärna

Kopovidon (E1208)
Krospovidon (E1202)
Natriumklorid
Kaliumklorid (E508)
Natriumvätekarbonat (E500)
Kiseldioxid, kolloidal, vattenfri (E551)
Magnesiumstearat
Mikrokristallin cellulosa

Filmdragering

Poly(vinylalkohol) (E1203)
Titandioxid (E171)
Makrogol 4000 (E1521)
Talk (E553b)
Gul järnoxid (E172)

6.2 Inkompatibiliteter

Ej relevant

6.3 Hållbarhet

2 år.

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Inga särskilda förvaringsanvisningar.

6.5 Förpackningstyp och innehåll

oPA/Al/PVC-blister förseglad med aluminiumfolie.

TUKYSA 50 mg filmdragerade tabletter

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

TUKYSA 150 mg filmdragerade tabletter

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

Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

6.6 Särskilda anvisningar för destruktion

Ej använt läkemedel och avfall ska kasseras enligt gällande anvisningar.

7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

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

8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

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

9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

11 februari 2021

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

24.7.2024

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