

ANHANG I

ZUSAMMENFASSUNG DER MERKMALE DES ARZNEIMITTELS

▼ Dieses Arzneimittel unterliegt einer zusätzlichen Überwachung. Dies ermöglicht eine schnelle Identifizierung neuer Erkenntnisse über die Sicherheit. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung zu melden. Hinweise zur Meldung von Nebenwirkungen, siehe Abschnitt 4.8.

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

TUKYSA 50 mg Filmtabletten
TUKYSA 150 mg Filmtabletten

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

TUKYSA 50 mg Filmtabletten
Jede Filmtablette enthält 50 mg Tucatinib.

TUKYSA 150 mg Filmtabletten
Jede Filmtablette enthält 150 mg Tucatinib.

Sonstige Bestandteile mit bekannter Wirkung
Jede 150-mg-Filmtablette enthält 27,64 mg Natrium und 30,29 mg Kalium.
Eine 300-mg-Dosis TUKYSA enthält 55,3 mg Natrium und 60,6 mg Kalium.

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Filmtablette.

TUKYSA 50 mg Filmtabletten

Runde, gelbe Filmtablette mit der Prägung „TUC“ auf einer Seite und „50“ auf der anderen Seite. Die 50-mg-Tablette hat einen Durchmesser von ca. 8 mm.

TUKYSA 150 mg Filmtabletten

Ovale, gelbe Filmtablette mit der Prägung „TUC“ auf einer Seite und „150“ auf der anderen Seite. Die 150-mg-Tablette ist ca. 17 mm lang und 7 mm breit.

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

TUKYSA wird angewendet in Kombination mit Trastuzumab und Capecitabin zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit HER2-positivem lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Brustkrebs, die zuvor mindestens 2 gegen HER2 gerichtete Behandlungsschemata erhalten haben.

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Die Behandlung mit TUKYSA sollte von einem Arzt eingeleitet und überwacht werden, der in der Anwendung von Arzneimitteln gegen Krebs erfahren ist.

Dosierung

Die empfohlene Dosis beträgt 300 mg Tucatinib (zwei 150-mg-Tabletten), die kontinuierlich zweimal täglich in Kombination mit Trastuzumab und Capecitabin wie in der in Tabelle 1 beschriebenen Dosierung eingenommen werden. Weitere Informationen sind in den Fachinformationen der gleichzeitig angewendeten Arzneimittel Trastuzumab und Capecitabin zu finden. Die Bestandteile der Behandlung können in beliebiger Reihenfolge verabreicht werden.

Tabelle 1: Empfohlene Dosierung

Behandlung	Dosis	Behandlungstage	Zeitpunkt relativ zur Nahrungsaufnahme
Tucatinib	300 mg oral zweimal täglich	Kontinuierlich	Unabhängig von den Mahlzeiten
Capecitabin	1000 mg/m ² oral zweimal täglich	Tag 1 bis 14 alle 21 Tage	Innerhalb von 30 Minuten nach einer Mahlzeit
Trastuzumab Intravenöse Gabe Initialdosis Nachfolgende Dosen ODER Subkutane Gabe	8 mg/kg intravenös 6 mg/kg intravenös 600 mg subkutan	Tag 1 Alle 21 Tage Alle 21 Tage	Nicht zutreffend

Die Behandlung mit TUKYSA sollte bis zur Krankheitsprogression oder bis zum Auftreten einer nicht vertretbaren Nebenwirkung fortgesetzt werden.

Ausgelassene Dosen

Falls eine Dosis ausgelassen wurde, sollte der Patient die nächste Dosis zur regulär geplanten Zeit einnehmen.

Dosisanpassung

Die empfohlenen Anpassungen der Tucatinib-Dosis für Patienten mit Nebenwirkungen (siehe Abschnitt 4.8) sind in den Tabellen 2 und 3 angegeben. Bezüglich Dosisanpassungen bei Toxizitäten, die mutmaßlich durch das gleichzeitig verabreichte Trastuzumab und Capecitabin hervorgerufen wurden, sind die Fachinformationen dieser Arzneimittel zu konsultieren.

Tabelle 2: Empfohlene Reduktionen der Tucatinib-Dosis bei Nebenwirkungen

Dosisstufe	Tucatinib-Dosis
Empfohlene Anfangsdosis	300 mg zweimal täglich
Erste Dosisreduktion	250 mg zweimal täglich
Zweite Dosisreduktion	200 mg zweimal täglich
Dritte Dosisreduktion	150 mg zweimal täglich ¹

1. Bei Patienten, die 150 mg oral zweimal täglich nicht vertragen, sollte TUKYSA dauerhaft abgesetzt werden.

Tabelle 3: Empfohlene Anpassungen der Tucatinib-Dosis bei Nebenwirkungen

Nebenwirkung	Schweregrad ¹	Anpassung der Tucatinib-Dosis
Diarrhoe	Grad 1 und 2	Keine Dosisanpassung erforderlich.
	Grad 3 ohne Antidiarrhoika-Behandlung	Geeignete medizinische Therapie einleiten oder intensivieren. Einnahme von Tucatinib bis zum Rückgang auf \leq Grad 1 unterbrechen, anschließend Tucatinib-Behandlung auf derselben Dosisstufe fortsetzen.
	Grad 3 mit Antidiarrhoika-Behandlung	Geeignete medizinische Therapie einleiten oder intensivieren. Einnahme von Tucatinib bis zum Rückgang auf \leq Grad 1 unterbrechen, anschließend Tucatinib-Behandlung auf der nächst niedrigen Dosisstufe fortsetzen.
	Grad 4	Tucatinib dauerhaft absetzen.
ALT, AST oder Bilirubin erhöht ²	Grad 1 Bilirubin ($>$ ULN bis $1,5 \times$ ULN)	Keine Dosisanpassung erforderlich.
	Grad 2 Bilirubin ($>$ $1,5$ bis $3 \times$ ULN)	Einnahme von Tucatinib bis zum Rückgang auf \leq Grad 1 unterbrechen, anschließend Tucatinib-Behandlung auf der gleichen Dosisstufe fortsetzen.
	Grad 3 ALT oder AST ($>$ 5 bis $20 \times$ ULN) ODER Grad 3 Bilirubin ($>$ 3 bis $10 \times$ ULN)	Einnahme von Tucatinib bis zum Rückgang auf \leq Grad 1 unterbrechen, anschließend Tucatinib-Behandlung auf der nächst niedrigen Dosisstufe fortsetzen.
	Grad 4 ALT oder AST ($>$ $20 \times$ ULN) ODER Grad 4 Bilirubin ($>$ $10 \times$ ULN)	Tucatinib dauerhaft absetzen.
	ALT oder AST $>$ $3 \times$ ULN) UND Bilirubin $>$ $2 \times$ ULN	Tucatinib dauerhaft absetzen.
	Sonstige Nebenwirkungen	Grad 1 und 2
	Grad 3	Einnahme von Tucatinib bis zum Rückgang auf \leq Grad 1 unterbrechen, anschließend Tucatinib-Behandlung auf der nächst niedrigen Dosisstufe fortsetzen.
	Grad 4	Tucatinib dauerhaft absetzen.

1. Schweregrade basierend auf den allgemeinen Terminologiekriterien für unerwünschte Ereignisse (Common Terminology Criteria for Adverse Events) des National Cancer Institute, Version 4.03

2. Abkürzungen: ULN = obere Normgrenze (upper limit of normal); ALT = Alaninaminotransferase; AST = Aspartataminotransferase

Gleichzeitige Gabe mit CYP2C8-Inhibitoren

Eine gleichzeitige Anwendung mit starken CYP2C8-Inhibitoren ist zu vermeiden. Lässt sich die Anwendung zusammen mit einem starken CYP2C8-Inhibitor nicht vermeiden, sollte die Anfangsdosis von Tucatinib auf 100 mg oral zweimal täglich verringert werden. Nach Absetzen des starken CYP2C8-Inhibitors seit 3 Eliminationshalbwertszeiten sollte Tucatinib wieder in der Dosierung wie vor Beginn der Behandlung mit dem Inhibitor eingenommen werden (siehe Abschnitte 4.4 und 4.5). Bei Anwendung zusammen mit moderaten CYP2C8-Inhibitoren sollte die Überwachung auf Nebenwirkungen von TUKYSA verstärkt werden.

Besondere Patientengruppen

Ältere Patienten

Es ist keine Dosisanpassung bei Patienten ab 65 Jahren erforderlich (siehe Abschnitt 5.2). Bei Patienten über 80 Jahren wurde Tucatinib nicht untersucht.

Nierenfunktionsstörung

Bei Patienten mit leichter, mittelschwerer oder schwerer Nierenfunktionsstörung ist keine Dosisanpassung erforderlich (siehe Abschnitt 5.2).

Leberfunktionsstörung

Bei Patienten mit leichter oder mittelschwerer Leberfunktionsstörung ist keine Dosisanpassung erforderlich (siehe Abschnitt 5.2). Für Patienten mit schwerer Funktionsstörung der Leber (Child-Pugh C) wird eine reduzierte Anfangsdosis von 200 mg (zweimal täglich oral) empfohlen.

Kinder und Jugendliche

Die Sicherheit und Wirksamkeit von TUKYSA bei Kindern und Jugendlichen ist nicht erwiesen. Es liegen keine Daten vor.

Art der Anwendung

TUKYSA ist zum Einnehmen. Die Tabletten sind im Ganzen zu schlucken und sollten vorher nicht gekaut, zerkleinert oder geteilt werden (siehe Abschnitt 5.2).

TUKYSA soll ungefähr im Abstand von 12 Stunden jeden Tag zur gleichen Zeit unabhängig von den Mahlzeiten eingenommen werden. TUKYSA kann gleichzeitig mit Capecitabin eingenommen werden.

4.3 Gegenanzeigen

Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile.

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Laboruntersuchungen

ALT, AST und Bilirubin erhöht

Während der Behandlung mit Tucatinib wurde über erhöhte ALT-, AST- und Bilirubinwerte berichtet (siehe Abschnitt 4.8). ALT, AST und Bilirubin sollten alle drei Wochen oder bei klinischer Indikation überwacht werden. Je nach Schweregrad der Nebenwirkung sollte die Behandlung mit Tucatinib unterbrochen werden, anschließend sollte die Dosis verringert oder die Behandlung dauerhaft abgesetzt werden (siehe Abschnitt 4.2).

Kreatinin ohne beeinträchtigte Nierenfunktion erhöht

Aufgrund der Hemmung des renalen tubulären Transports von Kreatinin kam es zu einem Anstieg des Serumkreatinins (durchschnittlicher Anstieg: 30 %) ohne Beeinflussung der glomerulären Funktion (siehe Abschnitt 4.8). Nicht auf Kreatinin beruhende alternative Marker wie BUN, Cystatin C oder die berechnete GFR können zur Ermittlung einer möglicherweise beeinträchtigten Nierenfunktion herangezogen werden.

Diarrhoe

Während der Behandlung mit Tucatinib wurde über Diarrhoe, auch über schwere Fälle mit Dehydratation, Hypotonie, akuter Nierenschädigung und Tod berichtet (siehe Abschnitt 4.8). Sofern klinisch angezeigt, sollten bei Diarrhoe Antidiarrhoika angewendet werden. Bei einer Diarrhoe mit Schweregrad ≥ 3 sollte die Behandlung mit Tucatinib unterbrochen werden; anschließend sollte die Dosis verringert oder die Behandlung dauerhaft abgesetzt werden (siehe Abschnitt 4.2). Je nach klinischer Indikation sollten diagnostische Tests durchgeführt werden, um bei Diarrhoe mit Schweregrad 3 oder 4 bzw. bei einer Diarrhoe beliebigen Schweregrads mit erschwerenden Begleitumständen (Dehydratation, Fieber, Neutropenie) infektiöse Ursachen auszuschließen.

Embryo-fetale Toxizität

Ausgehend von den Ergebnissen tierexperimenteller Studien und seinem Wirkmechanismus kann Tucatinib bei Anwendung an Schwangeren schädliche Wirkungen auf den Fetus haben. In tierexperimentellen Reproduktionsstudien führte die Verabreichung von Tucatinib an trächtige Kaninchen während der Organogenese zu Anomalien bei den Feten. Die Exposition der Muttertiere war dabei ähnlich der klinischen Exposition bei empfohlener Dosierung. Schwangere sollten über das mögliche Risiko für das ungeborene Kind unterrichtet werden. Frauen im gebärfähigen Alter sollten angewiesen werden, während und bis zu mindestens 1 Woche nach der letzten Dosis der Behandlung eine wirksame Verhütungsmethode anzuwenden (siehe Abschnitt 4.6). Männer mit Partnerinnen im gebärfähigen Alter sollten ebenfalls angewiesen werden, im Zeitraum während und bis zu mindestens 1 Woche nach der letzten Dosis der Behandlung auf wirksame Weise zu verhüten.

Sensitive CYP3A-Substrate

Tucatinib ist ein starker CYP3A-Inhibitor. Folglich besitzt Tucatinib das Potenzial für Wechselwirkungen mit Arzneimitteln, die durch CYP3A metabolisiert werden, was zu erhöhten Plasmakonzentrationen des anderen Arzneimittels führen kann (siehe Abschnitt 4.5). Wird Tucatinib gleichzeitig mit anderen Arzneimitteln verabreicht, so ist bezüglich Empfehlungen für die gemeinsame Anwendung mit CYP3A-Inhibitoren die jeweilige Fachinformation des anderen Arzneimittels zu konsultieren. Eine gleichzeitige Behandlung von Tucatinib und CYP3A-Substraten ist zu vermeiden, wenn minimale Konzentrationsänderungen zu schwerwiegenden oder lebensbedrohlichen Nebenwirkungen führen können. Ist eine solche gemeinsame Anwendung unvermeidlich, sollte die Dosis des CYP3A-Substrats gemäß der Fachinformation des gleichzeitig verabreichten Arzneimittels verringert werden.

P-gp-Substrate

Die gleichzeitige Anwendung von Tucatinib mit einem P-gp-Substrat führte zu einer Erhöhung der Plasmakonzentrationen dieses Substrats, was die mit P-gp-Substraten assoziierte Toxizität verstärken könnte. Es sollte eine Dosisreduktion von P-gp-Substraten (einschließlich sensitiver intestinaler Substrate wie Dabigatran) gemäß der Fachinformation des gleichzeitig verabreichten Arzneimittels in Erwägung gezogen werden, und P-gp-Substrate sind mit Vorsicht zu verabreichen, wenn minimale Konzentrationsänderungen zu schwerwiegenden oder lebensbedrohlichen Nebenwirkungen führen können.

Starke CYP3A-/moderate CYP2C8-Induktoren

Die gemeinsame Anwendung von Tucatinib mit einem starken CYP3A- oder einem moderaten CYP2C8-Induktor führte zu einer Verringerung der Tucatinib-Konzentrationen, wodurch die Wirkung von Tucatinib vermindert sein könnte. Eine gleichzeitige Anwendung mit einem starken CYP3A-Induktor oder einem moderaten CYP2C8-Induktor sollte vermieden werden.

Starke/moderate CYP2C8-Inhibitoren

Die gemeinsame Anwendung von Tucatinib mit einem starken CYP2C8-Inhibitor führte zu einer Erhöhung der Tucatinib-Konzentrationen, was das Risiko einer durch Tucatinib bedingten Toxizität erhöhen kann. Eine gleichzeitige Anwendung mit starken CYP2C8-Inhibitoren sollte vermieden werden (siehe Abschnitt 4.2).

Es liegen keine klinischen Daten vor zur Auswirkung der gemeinsamen Anwendung von moderaten CYP2C8-Inhibitoren auf die Tucatinib-Konzentrationen. Bei moderaten CYP2C8-Inhibitoren sollte die Überwachung des Patienten auf Nebenwirkungen von Tucatinib verstärkt werden.

Informationen über sonstige Bestandteile

Dieses Arzneimittel enthält 55,3 mg Natrium pro 300-mg-Dosis. Dies entspricht 2,75 % der für einen Erwachsenen empfohlenen maximalen täglichen Natriumaufnahme mit der Nahrung.

Dieses Arzneimittel enthält 60,6 mg Kalium pro 300-mg-Dosis. Dies ist zu berücksichtigen bei Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion oder solchen, die eine kontrollierte Kalium-Diät (Diät mit niedrigem Kaliumgehalt) einhalten müssen.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Tucatinib wird vorwiegend über CYP2C8 metabolisiert. Es ist ein stoffwechselbasierter Inaktivator von CYP3A und hemmt die renalen Transporter von Metformin und Kreatinin. Tucatinib ist ein Substrat von P-gp.

Wirkungen von anderen Arzneimitteln auf Tucatinib

CYP3A/CYP2C8-Induktoren

Eine klinische Studie zur Erfassung von Arzneimittelwechselwirkungen ergab, dass die gleichzeitige Anwendung einer Einzeldosis von 300 mg Tucatinib mit Rifampicin (einem starken CYP3A- und moderaten CYP2C8-Induktor) zu einer Verringerung der Tucatinib-Konzentrationen führte (0,6-fache C_{\max} [90%-KI: 0,5; 0,8] und 0,5-fache AUC [90%-KI: 0,4; 0,6]). Die gemeinsame Verabreichung von Tucatinib und starken CYP3A- oder moderaten CYP2C8-Induktoren wie Rifampicin, Phenytoin, Johanniskraut oder Carbamazepin ist zu vermeiden, da dies die Wirkung von Tucatinib vermindern könnte (siehe Abschnitt 4.4).

CYP2C8-Inhibitoren

Eine klinische Studie zur Erfassung von Arzneimittelwechselwirkungen ergab, dass die gleichzeitige Anwendung einer Einzeldosis von 300 mg Tucatinib mit Gemfibrozil (einem starken CYP2C8-Inhibitor) zu erhöhten Tucatinib-Konzentrationen führte (1,6-fache C_{\max} [90%-KI: 1,5; 1,8] und 3,0-fache AUC [90%-KI: 2,7; 3,5]). Die gemeinsame Verabreichung von Tucatinib und starken CYP2C8-Inhibitoren wie Gemfibrozil ist zu vermeiden, da dies das Risiko einer durch Tucatinib bedingten Toxizität erhöhen könnte (siehe Abschnitt 4.4).

CYP3A-Inhibitoren

Eine klinische Studie zur Erfassung von Arzneimittelwechselwirkungen ergab, dass die gleichzeitige Anwendung einer Einzeldosis von 300 mg Tucatinib mit Itraconazol (einem starken CYP3A-Inhibitor) zu erhöhten Tucatinib-Konzentrationen führte (1,3-fache C_{\max} [90%-KI: 1,2; 1,4] und 1,3-fache AUC [90%-KI: 1,3; 1,4]). Eine Dosisanpassung ist nicht erforderlich.

Protonenpumpenhemmer

Ausgehend von klinischen Studien zur Erfassung von Wechselwirkungen, die mit Tucatinib durchgeführt wurden, konnten bei der Kombination von Tucatinib und Omeprazol (einem Protonenpumpenhemmer) keine Arzneimittelwechselwirkungen festgestellt werden. Eine Dosisanpassung ist nicht erforderlich.

Wirkungen von Tucatinib auf andere Arzneimittel

CYP3A-Substrate

Tucatinib ist ein starker CYP3A-Inhibitor. Eine klinische Studie zur Erfassung von Arzneimittelwechselwirkungen ergab, dass die gleichzeitige Anwendung von Tucatinib und Midazolam (einem sensitiven CYP3A-Substrat) zu erhöhten Midazolam-Konzentrationen führte (3,0-fache C_{\max} [90%-KI: 2,6; 3,4] und 5,7-fache AUC [90%-KI: 5,0; 6,5]). Durch die gleichzeitige Verabreichung von Tucatinib mit sensitiven CYP3A-Substraten wie Alfentanil, Avanafil, Buspiron, Darifenacin, Darunavir, Ebastin, Everolimus, Ibrutinib, Lomitapid, Lovastatin, Midazolam, Naloxegol, Saquinavir, Simvastatin, Sirolimus, Tacrolimus, Tipranavir, Triazolam und Vardenafil können sich die systemischen Expositionen dieser Substrate erhöhen, wodurch die damit verbundene Toxizität zunehmen kann. Eine gleichzeitige Anwendung von Tucatinib und CYP3A-Substraten sollte vermieden werden, wenn minimale Konzentrationsänderungen zu schwerwiegenden oder lebensbedrohlichen Nebenwirkungen führen können. Ist eine solche gemeinsame Anwendung unvermeidlich, sollte die Dosis des CYP3A-Substrats gemäß der Fachinformation des gleichzeitig verabreichten Arzneimittels verringert werden.

P-gp-Substrate

Eine klinische Studie zur Erfassung von Arzneimittelwechselwirkungen ergab, dass die gleichzeitige Anwendung von Tucatinib und Digoxin (einem sensitiven P-gp-Substrat) zu erhöhten Digoxin-Konzentrationen führte (2,4-fache C_{\max} [90%-KI: 1,9; 2,9] und 1,5-fache AUC [90%-KI: 1,3; 1,7]). Die gleichzeitige Anwendung von Tucatinib mit einem P-gp-Substrat könnte zu einer Erhöhung der Plasmakonzentrationen dieses Substrats führen, was möglicherweise die mit dem P-gp-Substrat assoziierte Toxizität verstärkt. Es sollte eine Dosisreduktion von P-gp-Substraten (einschließlich sensibler intestinaler Substrate wie Dabigatran) gemäß der Fachinformation des gleichzeitig verabreichten Arzneimittels in Erwägung gezogen werden, und P-gp-Substrate sind mit Vorsicht zu verabreichen, wenn minimale Konzentrationsänderungen zu schwerwiegenden oder lebensbedrohlichen Nebenwirkungen führen können (siehe Abschnitt 4.4).

CYP2C8-Substrate

Eine klinische Studie zur Erfassung von Arzneimittelwechselwirkungen ergab, dass die gleichzeitige Anwendung von Tucatinib und Repaglinid (einem CYP2C8-Substrat) zu erhöhten Repaglinid-Konzentrationen führte (1,7-fache C_{\max} [90%-KI: 1,4; 2,1] und 1,7-fache AUC [90%-KI: 1,5; 1,9]). Eine Dosisanpassung ist nicht erforderlich.

MATE1/2K-Substrate

Eine klinische Studie zur Erfassung von Arzneimittelwechselwirkungen ergab, dass die gleichzeitige Anwendung von Tucatinib und Metformin (einem MATE1/2-K-Substrat) zu erhöhten Metformin-Konzentrationen führte (1,1-fache C_{\max} [90%-KI: 1,0; 1,2] und 1,4-fache AUC [90%-KI: 1,2; 1,5]). Durch Tucatinib verringerte sich die renale Clearance von Metformin ohne Auswirkungen auf die glomeruläre Filtrationsrate (GFR), gemessen anhand der Iohexol-Clearance und des Cystatin C im Serum. Eine Dosisanpassung ist nicht erforderlich.

CYP2C9-Substrate

Ausgehend von klinischen Studien zur Erfassung von Wechselwirkungen, die mit Tucatinib durchgeführt wurden, wurden bei der Kombination von Tucatinib und Tolbutamid (einem sensitiven CYP2C9-Substrat) keine Arzneimittelwechselwirkungen festgestellt. Eine Dosisanpassung ist nicht erforderlich.

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Frauen im gebärfähigen Alter/ Verhütung bei Männern und Frauen

Erfahrungen an Tieren zeigen, dass eine Anwendung von Tucatinib während der Schwangerschaft zu gesundheitsschädlichen pharmakologischen Wirkungen beim ungeborenen und/oder beim neugeborenen Kind führen könnte. Frauen im gebärfähigen Alter sollten angewiesen werden, eine Schwangerschaft zu vermeiden sowie während und bis zu mindestens 1 Woche nach der Behandlung eine wirksame Verhütungsmethode anzuwenden. Männliche Patienten mit Partnerinnen im gebärfähigen Alter sollten ebenfalls angewiesen werden, im Zeitraum während und bis zu mindestens 1 Woche nach der Behandlung auf wirksame Weise zu verhüten (siehe Abschnitt 4.4).

Siehe auch Abschnitt 4.6 der Fachinformationen von Trastuzumab und Capecitabin.

Schwangerschaft

Bisher liegen keine Erfahrungen mit der Anwendung von Tucatinib bei Schwangeren vor. Tierexperimentelle Studien haben eine Reproduktionstoxizität gezeigt (siehe Abschnitt 5.3). TUKYSA darf während der Schwangerschaft nicht angewendet werden, es sei denn, dass eine Behandlung mit Tucatinib aufgrund des klinischen Zustandes der Frau erforderlich ist. Bei Frauen im gebärfähigen Alter sollte vor Beginn der Behandlung mit Tucatinib der Schwangerschaftsstatus überprüft werden. Sollte die Patientin während der Behandlung schwanger werden, so muss ihr die mögliche Gefahr für das ungeborene/neugeborene Kind erläutert werden.

Stillzeit

Es ist nicht bekannt ob Tucatinib/Metabolite in die Muttermilch übergehen. Ein Risiko für das Neugeborene/Kind kann nicht ausgeschlossen werden. Das Stillen soll während der Behandlung mit TUKYSA unterbrochen werden. Eine Woche nach der Behandlung kann das Stillen fortgesetzt werden.

Fertilität

Es wurden keine Fertilitätsstudien bei Männern oder Frauen durchgeführt. Ausgehend von den Ergebnissen tierexperimenteller Studien kann Tucatinib die Fertilität von gebärfähigen Frauen beeinträchtigen (siehe Abschnitt 5.3).

4.7 Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen

TUKYSA hat keinen oder einen zu vernachlässigenden Einfluss auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen. Bei der Beurteilung, ob der Patient zur Durchführung von Aufgaben, bei denen Urteilungsvermögen sowie motorische oder kognitive Fähigkeiten erforderlich sind, in der Lage ist, sollte der klinische Zustand des Patienten berücksichtigt werden.

4.8 Nebenwirkungen

Zusammenfassung des Sicherheitsprofils

Die am häufigsten ($\geq 5\%$) während der Behandlung berichteten Nebenwirkungen mit Schweregrad 3 oder 4 sind Diarrhoe (13%), erhöhter ALT-Wert (6%) und erhöhter AST-Wert (5%).

Schwerwiegende Nebenwirkungen traten bei 29% der mit Tucatinib behandelten Patienten auf und umfassten Diarrhoe (4%), Erbrechen (3%) und Übelkeit (2%).

Bei 6% der Patienten traten Nebenwirkungen auf, die zum Absetzen von TUKYSA führten; die häufigsten dieser zum Behandlungsabbruch führenden Nebenwirkungen waren Diarrhoe (1%) und erhöhte ALT-Werte (1%). Nebenwirkungen, die zu einer Dosisreduktion von TUKYSA führten,

traten bei 23 % der Patienten auf; die häufigsten zu einer Dosisreduktion führenden Nebenwirkungen waren Diarrhoe (6 %), erhöhte ALT-Werte (5 %) und erhöhte AST-Werte (4 %).

Tabellarische Auflistung der Nebenwirkungen

Die in diesem Abschnitt zusammengefassten Daten stammen aus der Anwendung von TUKYSA bei 431 Patienten mit lokal fortgeschrittenem, inoperablem oder metastasiertem HER-2-positivem Brustkrebs, die TUKYSA in Kombination mit Trastuzumab und Capecitabin im Rahmen zweier Studien – HER2CLIMB und ONT-380-005 – erhalten hatten (siehe Abschnitt 5.1). Die mediane Dauer der Exposition gegenüber TUKYSA betrug in diesen Studien 7,4 Monate (Streubreite: < 0,1; 43,6).

In diesem Abschnitt sind die unter der Behandlung beobachteten Nebenwirkungen nach Häufigkeitskategorie aufgeführt. Die Häufigkeitskategorien sind wie folgt definiert: sehr häufig ($\geq 1/10$); häufig ($\geq 1/100$, $< 1/10$); gelegentlich ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$); selten ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$); sehr selten ($< 1/10.000$); nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar).

Tabelle 4. Nebenwirkungen

Systemorganklasse	Häufigkeit	Nebenwirkung
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	Sehr häufig	Epistaxis
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	Sehr häufig	Diarrhoe, Übelkeit, Erbrechen, Stomatitis ¹
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes	Sehr häufig	Ausschlag ²
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen	Sehr häufig	Arthralgie
Untersuchungen	Sehr häufig	AST erhöht, ALT erhöht, Bilirubin im Blut erhöht ³ , Gewichtsabnahme

1. Stomatitis umfasst Stomatitis, oropharyngeale Schmerzen, Ulzeration im Mund, Schmerzen im Mund, Ulzeration an den Lippen, Glossodynie, Blasenbildung an der Zunge, Lippenbläschen, orale Dysästhesie, Ulzeration an der Zunge, aphthöse Ulzera

2. Ausschlag umfasst makulopapulöses Exanthem, Exanthem, akneiforme Dermatitis, Erythem, makulöses Exanthem, papulöses Exanthem, pustulöses Exanthem, pruritisches Exanthem, erythematöser Ausschlag, Exfoliation der Haut, Urtikaria, allergische Dermatitis, Palmarerythem, Plantarerythem und Hauttoxizität

3. Eine Erhöhung des Bilirubinwerts im Blut umfasste auch Hyperbilirubinämie.

Beschreibung ausgewählter Nebenwirkungen

ALT, AST oder Bilirubin erhöht

Im Rahmen der Studie HER2CLIMB traten bei 41 % der Patienten, die mit Tucatinib in Kombination mit Trastuzumab und Capecitabin behandelt wurden, erhöhte ALT-, AST- oder Bilirubinwerte auf. Bei 9 % der Patienten traten Ereignisse mit Schweregrad 3 und höher auf. Erhöhte ALT-, AST- und Bilirubinwerte führten bei 9 % der Patienten zu einer Dosisreduktion und bei 1,5 % zu einem Behandlungsabbruch. Der Median der Zeit bis zum erstmaligen Auftreten erhöhter ALT-, AST- oder Bilirubinwerte beliebigen Schweregrades betrug 37 Tage; in 84 % der Fälle normalisierten sich die Werte wieder, was im Median 22 Tage dauerte. Eine Überwachung und Dosisanpassung (einschließlich Absetzen der Behandlung) sind zu erwägen (siehe Abschnitt 4.4).

Diarrhoe

Im Rahmen der Studie HER2CLIMB trat bei 82 % der Patienten, die mit Tucatinib in Kombination mit Trastuzumab und Capecitabin behandelt wurden, eine Diarrhoe auf. Bei 13 % der Patienten war der Schweregrad der Diarrhoe 3 oder höher. Zwei Patienten, die eine Grad-4-Diarrhoe entwickelten, verstarben anschließend, wobei die Diarrhoe zum Tod beitrug. Diarrhoe führte bei 6 % der Patienten

zu einer Dosisreduktion und bei 1 % zu einem Behandlungsabbruch. Im Median betrug die Zeit bis zum erstmaligen Auftreten einer Diarrhoe beliebigen Schweregrades 12 Tage; 81 % der Diarrhoe-Ereignisse klangen wieder ab, was im Median 8 Tage dauerte. Eine prophylaktische Anwendung von Antidiarrhoika war nicht erforderlich. Bei weniger als der Hälfte der Behandlungszyklen, in denen über Diarrhoefälle berichtet wurde, kamen Antidiarrhoika zum Einsatz. Im Median wurden die Antidiarrhoika über 3 Tage pro Zyklus angewendet (siehe Abschnitt 4.4).

Erhöhte Kreatininwerte ohne beeinträchtigte Nierenfunktion

Bei Patienten, die mit Tucatinib behandelt wurden, kam es aufgrund der Hemmung des renalen tubulären Transports von Kreatinin zu einem Anstieg des Serumkreatinins ohne Beeinflussung der glomerulären Funktion. In klinischen Studien traten die Serumkreatininerhöhungen (durchschnittlicher Anstieg: 30 %) innerhalb des ersten Zyklus mit Tucatinib auf; während der Behandlung blieben die Werte erhöht, aber stabil und normalisierten sich nach dem Absetzen der Behandlung wieder.

Besondere Patientengruppen

Ältere Patienten

In der Studie HER2CLIMB waren 82 Patienten, die Tucatinib erhielten, ≥ 65 Jahre alt und 8 davon ≥ 75 Jahre. Schwerwiegende Nebenwirkungen traten bei 34 % der Patienten ≥ 65 Jahren auf, im Vergleich zu 28 % bei < 65 -jährigen Patienten. Die Anzahl der Patienten ≥ 75 Jahren war zu gering, um Unterschiede bezüglich der Sicherheit beurteilen zu können.

Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen

Die Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen nach der Zulassung ist von großer Wichtigkeit. Sie ermöglicht eine kontinuierliche Überwachung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses des Arzneimittels. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung über das in [Anhang V](#) aufgeführte nationale Meldesystem anzuzeigen.

4.9 Überdosierung

Es gibt kein spezifisches Antidot und es ist nicht bekannt, ob bei der Behandlung einer Überdosierung mit Tucatinib eine Hämodialyse von Nutzen ist. Im Falle einer Überdosierung sollte die Behandlung mit Tucatinib unterbrochen und allgemeine unterstützende Maßnahmen eingeleitet werden.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Antineoplastische Mittel, Proteinkinase-Inhibitoren, ATC-Code: L01EH03.

Wirkmechanismus

Tucatinib ist ein reversibler, potenter und selektiver Tyrosinkinase-Inhibitor von HER2. In Tests zur zellulären Signalübertragung erwies sich Tucatinib als > 1000 -fach selektiver für HER2 im Vergleich zum epidermalen Wachstumsfaktor-Rezeptor. *In vitro* hemmt Tucatinib die Phosphorylierung von HER2 und HER3, was zu einer Hemmung der nachgelagerten Zellsignalübertragung und Zellproliferation und infolgedessen zum Absterben von Tumorzellen, deren Wachstum durch HER2 gesteuert wird, führt. *In vivo* hemmt Tucatinib das Wachstum der durch HER2 beeinflussten Tumore und die Kombination aus Tucatinib und Trastuzumab zeigte im Vergleich zur alleinigen Anwendung jedes der Arzneimittel sowohl *in vitro* als auch *in vivo* eine verstärkte Antitumorwirkung.

Pharmakodynamische Wirkungen

Elektrophysiologie des Herzens

In einer TQT-Studie an gesunden Probanden wirkte sich die zweimal tägliche Gabe mehrerer Dosen von 300 mg Tucatinib nicht auf das QTc-Intervall aus.

Klinische Wirksamkeit und Sicherheit

Die Wirksamkeit von Tucatinib in Kombination mit Trastuzumab und Capecitabin wurde im Rahmen einer randomisierten, doppelblinden, placebokontrollierten, weltweiten Studie mit einem aktivem Vergleichspräparat beurteilt (HER2CLIMB). Die aufgenommenen Patienten hatten lokal fortgeschrittenen, inoperablen oder metastasierten HER2-positiven Brustkrebs mit oder ohne Hirnmetastasen und hatten zuvor im Rahmen einer neoadjuvanten, adjuvanten oder gegen die Metastasen gerichteten Behandlung Trastuzumab, Pertuzumab und Trastuzumab-Emtansin (T-DM1) als Monotherapie oder in Kombination erhalten. Die HER2-Überexpression oder -Amplifikation wurde durch eine zentrale Laboranalyse bestätigt.

Patienten mit Hirnmetastasen, einschließlich solche mit unbehandelten oder progredienten Läsionen, kamen für eine Studienaufnahme infrage, vorausgesetzt sie waren neurologisch stabil und benötigten keine sofortige Bestrahlung oder Operation des Gehirns. Patienten, die eine sofortige lokale Intervention benötigten, konnten eine lokale Therapie erhalten und anschließend aufgenommen werden. Die Studie umfasste Patienten mit unbehandelten Hirnmetastasen und Patienten mit behandelten Hirnmetastasen, die seit der letzten Bestrahlung oder Operation des Gehirns entweder stabil oder progredient waren. Patienten waren von der Studie ausgeschlossen, wenn sie weniger als 28 Tage vor der ersten Dosis der Studienbehandlung systemische Kortikosteroide (Tagesgesamtdosis von ≥ 2 mg Dexamethason oder Äquivalent) zur Kontrolle der Symptome von ZNS-Metastasen erhalten hatten. Von der Studie ausgeschlossen waren auch Patienten mit leptomeningealer Erkrankung. Mit HER2-Tyrosinkinase-Inhibitoren vorbehandelte Patienten waren ausgeschlossen, mit Ausnahme von Patienten, die Lapatinib über höchstens 21 Tage erhalten hatten und dieses Arzneimittel aus anderen Gründen als einer Krankheitsprogression oder einer schweren Toxizität abgesetzt hatten. Bei Patienten mit Hormonrezeptor-positiven Tumoren war eine endokrine Therapie als Begleittherapie nicht erlaubt, mit Ausnahme von Gonadotropin-Releasing-Hormon-Agonisten, die bei prämenopausalen Frauen zur Unterdrückung der Eierstockfunktion angewendet wurden.

Insgesamt 612 Patienten wurden im Verhältnis 2:1 randomisiert einer Behandlung mit Tucatinib in Kombination mit Trastuzumab und Capecitabin ($n = 410$) oder Placebo in Kombination mit Trastuzumab und Capecitabin ($n = 202$) zugeteilt. Die Randomisierung wurde nach dem aktuellen oder früheren Vorhandensein von Hirnmetastasen (ja vs. nein), dem Leistungsstatus gemäß Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) (0 vs. 1) und der Region (USA, Kanada oder restliche Welt) stratifiziert.

Die demographischen Merkmale der Patienten waren zwischen den Behandlungsarmen ausgeglichen. Der Median des Alters lag bei 54 Jahren (Streubreite: 25 bis 82); 116 (19 %) der Patienten waren 65 Jahre alt oder älter. 444 der Patienten waren weiß (73 %) und 607 waren weiblich (99 %). Der ECOG-Leistungsstatus der Patienten in der Studie hatte bei 314 (51 %) einen Wert von 1 und bei 298 (49 %) betrug dieser Wert 0. Eine östrogen- und/oder progesteronrezeptor-positive Erkrankung lag bei 60 % vor. Bei 48 % der Patienten waren Hirnmetastasen aktuell vorhanden oder anamnestisch bekannt; 23 % dieser Patienten hatten unbehandelte Hirnmetastasen, bei 40 % waren die Hirnmetastasen behandelt, aber stabil und 37 % wiesen behandelte, aber radiographisch progrediente Hirnmetastasen auf. Darüber hinaus zeigten 49 % der Patienten Lungenmetastasen, 35 % hatten Lebermetastasen und 14 % Hautmetastasen. Im Median hatten die Patienten zuvor 4 (Streubreite: 2 bis 17) Linien einer systemischen Therapie sowie 3 (Streubreite: 1 bis 14) Linien zur systemischen Therapie der metastasierten Erkrankung erhalten. Alle Patienten hatten zuvor Trastuzumab enthaltende Therapien und Trastuzumab-Emtansin erhalten, während alle bis auf zwei Patienten zuvor eine Pertuzumab enthaltende Therapie erhalten hatten.

Tucatinib (300 mg) oder Placebo wurde zweimal täglich eingenommen, und zwar bis zur Krankheitsprogression oder bis zum Auftreten einer nicht vertretbaren Nebenwirkung. An Tag 1 von Zyklus 1 wurde Trastuzumab als Aufsättigungsdosis zu 8 mg/kg intravenös verabreicht, gefolgt von einer Erhaltungsdosis von 6 mg/kg an Tag 1 jedes nachfolgenden 21-tägigen Zyklus. Eine andere Dosierungsmöglichkeit für Trastuzumab war eine Fixdosis von 600 mg, die subkutan an Tag 1 jedes 21-Tage-Zyklus verabreicht wurde. Capecitabin (1000 mg/m² oral zweimal täglich) wurde an den Tagen 1 bis 14 jedes 21-tägigen Zyklus gegeben.

Der primäre Endpunkt war das durch eine verblindete, unabhängige, zentrale Auswertung (blinded independent central review, BICR) ermittelte progressionsfreie Überleben (progression-free survival, PFS) bei den ersten 480 randomisierten Patienten. In dieser Population betrug die mediane Dauer der Exposition gegenüber Tucatinib 7,3 Monate (Streubreite: < 0,1; 35,1) für Patienten in der Gruppe mit Tucatinib + Trastuzumab + Capecitabin im Vergleich zu 4,4 Monaten (Streubreite: < 0,1; 24,0) unter Placebo für Patienten in der Gruppe mit Placebo + Trastuzumab + Capecitabin. Es wurden ähnliche Unterschiede in der Exposition gegenüber Trastuzumab und Capecitabin beobachtet.

Die sekundären Endpunkte wurden für alle randomisierten Patienten (n = 612) ausgewertet und umfassten das Gesamtüberleben (overall survival, OS), das PFS bei Patienten mit anamnestisch bekannten oder aktuell vorliegenden Hirnmetastasen (PFS_{HirnMets}) sowie die bestätigte objektive Ansprechrates (objective response rate, ORR).

Die Wirksamkeitsergebnisse sind in Tabelle 5 und in den Abbildungen 1 bis 3 zusammengefasst.

Die Ergebnisse bezüglich des primären und der wichtigsten sekundären Endpunkte stimmten über die vorab festgelegten Subgruppen hinweg überein: Hormonrezeptorstatus, aktuelles oder früheres Vorhandensein von Hirnmetastasen, ECOG-Status und Region. Das durch den Prüfarzt ermittelte PFS entsprach dem PFS, das durch BICR beurteilt wurde.

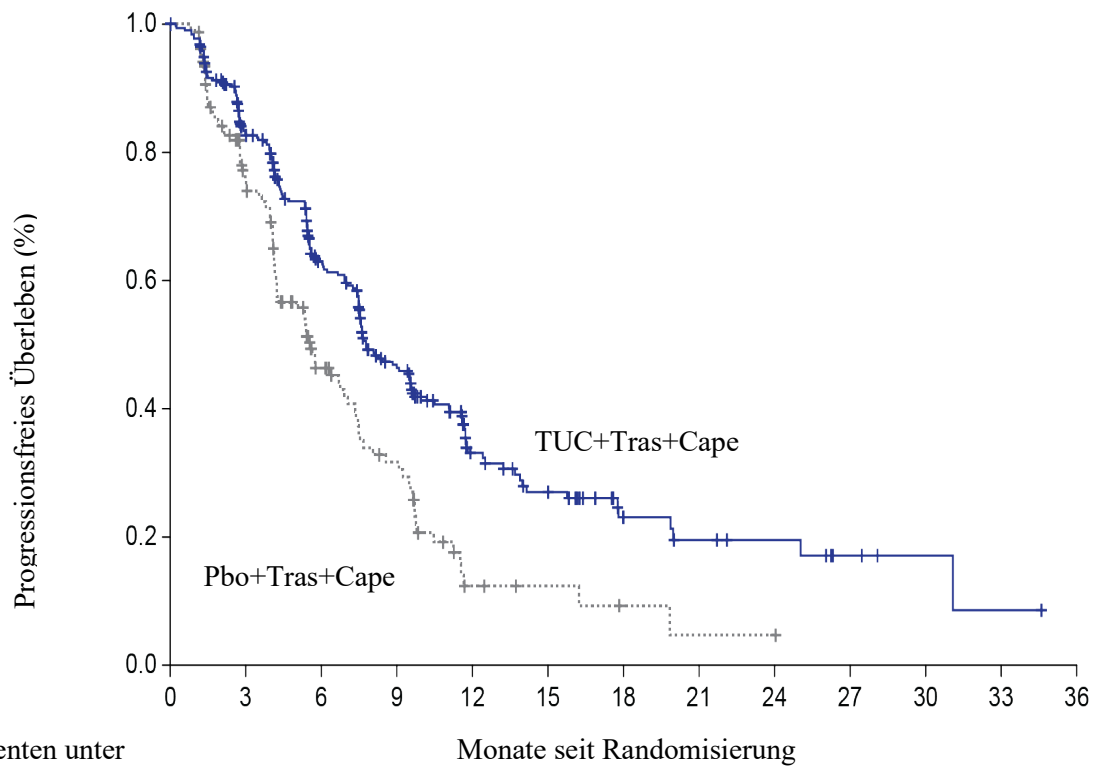
Tabelle 5. Wirksamkeitsergebnisse aus der Studie HER2CLIMB

	Tucatinib + Trastuzumab + Capecitabin	Placebo + Trastuzumab + Capecitabin
PFS¹	n = 320	n = 160
Anzahl der Ereignisse (%)	178 (56)	97 (61)
Hazard Ratio (95%-KI) ²	0,54 (0,42, 0,71)	
p-Wert ³	<0,00001	
Median (Monate) (95%-KI)	7,8 (7,5, 9,6)	5,6 (4,2, 7,1)
OS	n = 410	n = 202
Anzahl der Todesfälle, n (%)	130 (32)	85 (42)
Hazard Ratio (95%-KI) ²	0,66 (0,50, 0,87)	
p-Wert ³	0,00480	
Medianes OS (Monate) (95%-KI)	21,9 (18,3, 31,0)	17,4 (13,6, 19,9)
PFS_{HirnMets}⁴	n = 198	n = 93
Anzahl der Ereignisse (%)	106 (53,5)	51 (54,8)
Hazard Ratio (95%-KI) ²	0,48 (0,34, 0,69)	
p-Wert ³	< 0,00001	
Median (Monate) (95%-KI)	7,6 (6,2, 9,5)	5,4 (4,1, 5,7)
Bestätigte ORR für Patienten mit messbarer Erkrankung	n = 340	n = 171
ORR (95%-KI) ⁵	40,6 (35,3, 46,0)	22,8 (16,7, 29,8)
p-Wert ⁶	0,00008	
CR (%)	3 (0,9)	2 (1,2)
PR (%)	135 (39,7)	37 (21,6)
DOR		
Mediane DOR in Monaten (95%-KI) ⁷	8,3 (6,2, 9,7)	6,3 (5,8, 8,9)

BICR = verblindete, unabhängige zentrale Auswertung (blinded independent central review); KI = Konfidenzintervall; PFS = progressionsfreies Überleben (progression-free survival); OS = Gesamtüberleben (overall survival); ORR = objektive Ansprechrate (objective response rate); CR = Vollremission (complete response); PR = Teilremission (partial response); DOR = Dauer des Ansprechens (duration of response).

1. Die primäre PFS-Analyse wurde bei den ersten 480 randomisierten Patienten durchgeführt. PFS basierend auf Kaplan-Meier-Analysen.
2. Hazard Ratio und 95%-Konfidenzintervalle basieren auf dem stratifizierten proportionalen Hazard-Regressionsmodell nach Cox zur Kontrolle von Stratifizierungsfaktoren (aktuelles oder früheres Vorhandensein von Hirnmetastasen, ECOG-Status und Weltregion).
3. Zweiseitiger p-Wert beruhend auf dem Neurandomisierungsverfahren zur Kontrolle von Stratifizierungsfaktoren
4. Die Analyse umfasst Patienten mit anamnestisch bekannten oder aktuell vorliegenden parenchymalen Hirnmetastasen zu Studienbeginn, einschließlich Ziel- und Nicht-Ziel-Läsionen. Umfasst keine Patienten, die nur Duraläsionen aufweisen.
5. Zweiseitiges exaktes 95%-Konfidenzintervall, berechnet mittels der Clopper-Pearson-Methode
6. Cochran-Mantel-Haenszel-Test zur Kontrolle der Stratifizierungsfaktoren (aktuelles oder früheres Vorhandensein von Hirnmetastasen, ECOG-Status und Weltregion)
7. Berechnet mittels der komplementären Loglog-Transformationsmethode

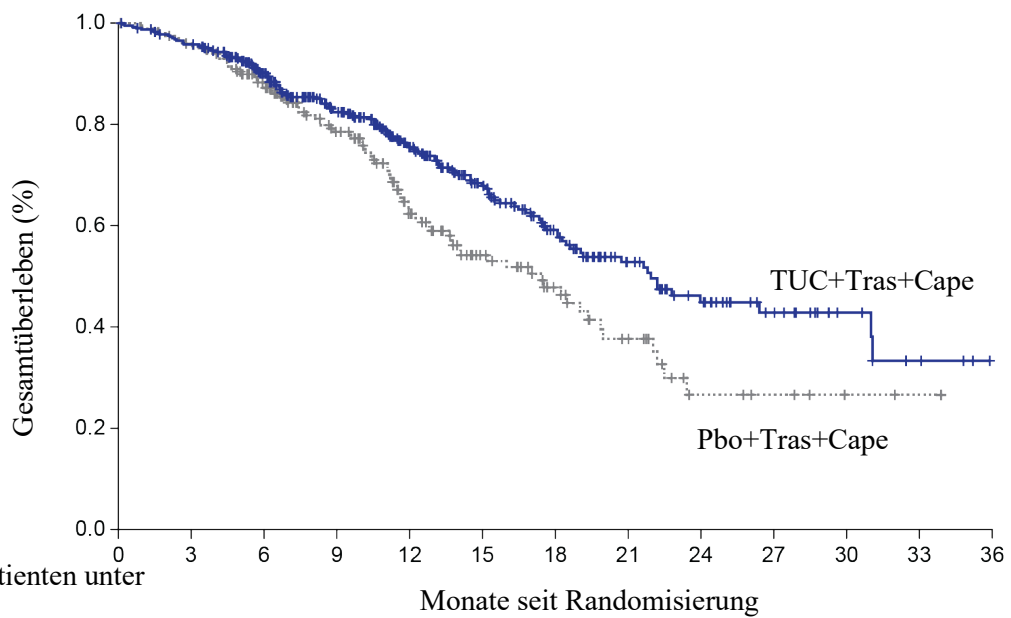
Abbildung 1. Kaplan-Meier-Kurven des progressionsfreien Überlebens (gemäß BICR)



Anzahl Patienten unter Risiko

TUC+Tras+Cape	320	235	152	98	40	29	15	10	8	4	2	1	0
Pbo+Tras+Cape	160	94	45	27	6	4	2	1	1	0	0	0	0

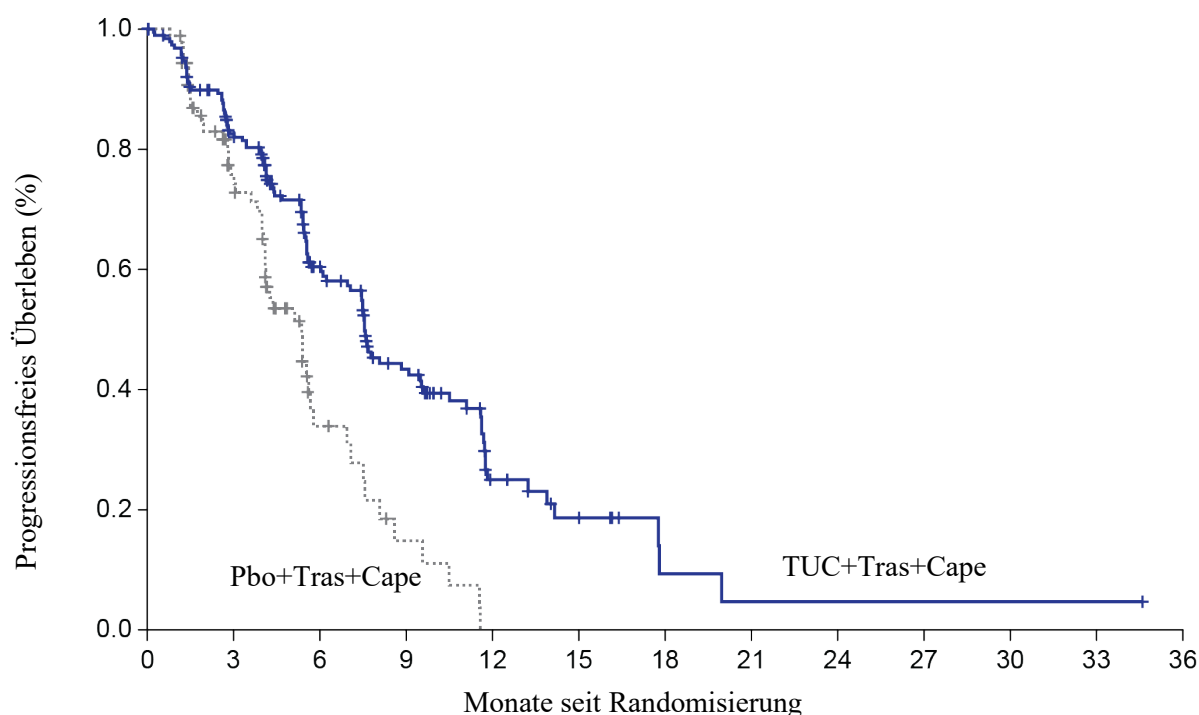
Abbildung 2. Kaplan-Meier-Kurven des Gesamtüberlebens



Anzahl Patienten unter Risiko

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

Abbildung 3. Kaplan-Meier-Kurven des progressionsfreien Überlebens (gemäß BICR) bei Patienten mit Hirnmetastasen



Anzahl Patienten unter Risiko

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

Kinder und Jugendliche

Die Europäische Arzneimittel-Agentur hat für TUKYSA eine Freistellung von der Verpflichtung zur Vorlage von Ergebnissen zu Studien in allen pädiatrischen Altersklassen bei malignen Neoplasmen der Brust gewährt (siehe Abschnitt 4.2 bzgl. Informationen zur Anwendung bei Kindern und Jugendlichen).

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Die Plasmaexposition von Tucatinib (AUC_{inf} und C_{max}) stieg bei oralen Dosen von 50 bis 300 mg (dem 0,17- bis 1-Fachen der empfohlenen Dosis) dosisproportional an. Nach zweimal täglicher Gabe von 300 mg Tucatinib über 14 Tage zeigte sich bezüglich der AUC eine 1,7-Fache Anreicherung von Tucatinib und eine 1,5-Fache Anreicherung für die C_{max} . Die Zeit bis zum Erreichen des *Steady-state* betrug ca. 4 Tage.

Resorption

Nach einer oralen Einzeldosis von 300 mg Tucatinib dauerte es im Median etwa 2,0 Stunden, bis die Plasmaspitzenkonzentration erreicht war (Streubreite: 1,0 bis 4,0 Stunden).

Auswirkungen der Nahrungsaufnahme

Bei Verabreichung einer Einzeldosis Tucatinib an 11 Probanden nach einer fettreichen Mahlzeit (ca. 58 % Fett, 26 % Kohlenhydrate und 16 % Protein) stieg die mittlere AUC_{inf} um das 1,5-Fache, die t_{max} änderte sich von 1,5 Stunden auf 4,0 Stunden und die C_{max} blieb unbeeinflusst. Da die Auswirkungen der Nahrungsaufnahme auf die Pharmakokinetik von Tucatinib klinisch nicht relevant war, kann das Arzneimittel unabhängig von den Mahlzeiten eingenommen werden.

Verteilung

Bei gesunden Probanden lag das scheinbare Verteilungsvolumen von Tucatinib nach einer Einzeldosis von 300 mg bei ca. 1670 l. Die Plasmaproteinbindung bei klinisch relevanten Konzentrationen betrug 97,1 %.

Biotransformation

Tucatinib wird vorwiegend durch CYP2C8 und in geringerem Maße über CYP3A und Aldehydoxidase metabolisiert.

Arzneimittelwechselwirkungsstudien in vitro

Tucatinib ist ein Substrat von CYP2C8 und CYP3A.

In klinisch relevanten Konzentrationen hemmt Tucatinib reversibel CYP2C8 und CYP3A und ist ein zeitabhängiger Inhibitor von CYP3A.

Klinisch relevante Konzentrationen des Arzneimittels besitzen ein geringes Potenzial für eine Hemmung von CYP1A2, CYP2B6, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6 und UGT1A1.

Tucatinib ist ein Substrat von P-gp und BCRP, aber nicht von OAT1, OAT3, OCT1, OCT2, OATP1B1, OATP1B3, MATE1, MATE2-K und BSEP.

Es hemmt den MATE1/MATE2-K-vermittelten Transport von Metformin und den OCT2/MATE1-vermittelten Transport von Kreatinin. Der in klinischen Studien beobachtete Anstieg des Serumkreatinins unter Tucatinib ist durch eine Hemmung der tubulären Sekretion von Kreatinin über OCT2 und MATE1 bedingt.

Elimination

Bei gesunden Probanden wird Tucatinib nach einer oralen Einzeldosis von 300 mg mit einer geometrischen mittleren Halbwertszeit von ca. 8,5 Stunden und einer scheinbaren Clearance von 148 l/h aus dem Plasma entfernt.

Ausscheidung

Tucatinib wird vorrangig auf dem hepatobiliären Weg eliminiert; die renale Elimination ist nicht nennenswert. Nach einer oralen Einzeldosis von 300 mg ¹⁴C-Tucatinib wurden ca. 85,8 % der radioaktiv markierten Gesamtdosis in den Fäzes wiedergefunden (15,9 % der verabreichten Dosis als unverändertes Tucatinib) und 4,1 % im Urin; die Gesamtwiederfindung innerhalb von 312 Stunden nach der Arzneimittelgabe betrug 89,9 %. Im Plasma waren etwa 75,6 % der Plasmaradioaktivität unverändert, 19 % ließen sich identifizierten Metaboliten zuschreiben und 5 % waren nicht zuzuordnen.

Besondere Patientengruppen

Ausgehend von einer populationspharmakokinetischen Analyse gemäß der demographischen Merkmale hatten Alter (< 65 Jahre [n = 211]; ≥ 65 Jahre [n = 27]), Albumin (25,0 bis 52,0 g/l), Kreatininclearance (CLcr 60 bis 89 ml/min [n = 89]; CLcr 30 bis 59 ml/min [n = 5]), Körpergewicht (40,7 bis 138,0 kg) und ethnische Herkunft (weiß [n = 168], schwarz [n = 53] oder asiatisch [n = 10]) keine klinisch bedeutsame Auswirkung auf die Tucatinib-Exposition. Für Patienten mit stark eingeschränkter Nierenfunktion liegen keine Daten vor.

Nierenfunktionsstörung

Die Pharmakokinetik von Tucatinib wurde nicht in einer speziellen Studie zu Nierenfunktionsstörungen beurteilt.

Leberfunktionsstörung

Leichte (Child-Pugh A) und mittelschwere (Child-Pugh B) Leberfunktionsstörungen hatten keine klinisch relevante Auswirkungen auf die Tucatinib-Exposition. Bei Patienten mit schwerer Leberinsuffizienz (Child-Pugh C) war die AUC_{inf} von Tucatinib im Vergleich zu Probanden mit

normaler Leberfunktion um das 1,6-Fache erhöht. Es liegen keine Daten für Brustkrebspatienten mit stark eingeschränkter Leberfunktion vor.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Es wurden keine Kanzerogenitätsstudien mit Tucatinib durchgeführt. In der Standardtestreihe zur Untersuchung der Genotoxizität erwies sich Tucatinib als nicht klastogen und nicht mutagen.

Bei der Anwendung von Dosen ≥ 6 mg/kg/Tag zweimal täglich im Rahmen der Studien zur Toxizität bei wiederholter Gabe an Ratten (entsprechend dem 0,09-Fachen der Exposition beim Menschen basierend auf der AUC_{0-12} in der empfohlenen Dosierung) wurden verminderte Corpora lutea/ Corpus luteum-Zysten, eine Zunahme interstitieller Zellen in den Ovarien, Uterusatrophie sowie eine Muzifizierung der Vagina beobachtet. Es wurden keine histologischen Auswirkungen auf den Reproduktionstrakt bei männlichen oder weiblichen Javaneraffen oder auf den männlichen Reproduktionstrakt bei Ratten festgestellt, wenn den Tieren Dosen verabreicht wurden, die zu Expositionen von bis zu dem 8-fachen (bei Affen) bzw. dem 13-fachen (bei Ratten) der Exposition beim Menschen in der empfohlenen Dosierung (basierend auf der AUC_{0-12}) führen.

Embryo-fetale Entwicklungsstudien wurden an Kaninchen und Ratten durchgeführt. Bei trächtigen Kaninchen wurden bei einer Dosis von ≥ 90 mg/kg/Tag vermehrte Resorptionen, geringer Anteil lebender Föten sowie skelettale, viszerale und äußerliche Fehlbildungen festgestellt. Bei dieser Dosierung entspricht die Exposition der Muttertiere in etwa der Humanexposition bei der empfohlenen Dosis basierend auf der AUC. Bei Dosen von ≥ 90 mg/kg/Tag wurden bei trächtigen Ratten ein vermindertes Körpergewicht der Muttertiere und eine geringere Gewichtszunahme beobachtet. Wirkungen auf den Fötus in Form von vermindertem Gewicht und verzögerter Ossifikation wurden bei einer Dosis von ≥ 120 mg/kg/Tag festgestellt. Bei dieser Dosierung ist die Exposition der Muttertiere ungefähr 6-mal höher als die Humanexposition bei der empfohlenen Dosis basierend auf der AUC.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Tablettenkern

Copovidon (E1208)
Crospovidon (E1202)
Natriumchlorid
Kaliumchlorid (E508)
Natriumhydrogencarbonat (E500)
Siliciumdioxid, kolloidal, wasserfrei (E551)
Magnesiumstearat
Mikrokristalline Cellulose

Filmüberzug

Poly(vinylalkohol) (E1203)
Titandioxid (E171)
Macrogol 4000 (E1521)
Talkum (E553b)
Eisen(III)-hydroxid-oxid x H₂O (E172)

6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

2 Jahre.

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Für dieses Arzneimittel sind keine besonderen Lagerungsbedingungen erforderlich.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

OPA/ALU/PVC-Blisterpackung, mit Aluminiumfolie verschlossen.

TUKYSA 50 mg Filmtabletten

Jeder Umkarton enthält 88 Filmtabletten (11 Blisterpackungen mit je 8 Tabletten).

TUKYSA 150 mg Filmtabletten

Jeder Umkarton enthält 84 Filmtabletten (21 Blisterpackungen mit je 4 Tabletten).

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung

Nicht verwendetes Arzneimittel oder Abfallmaterial ist entsprechend den nationalen Anforderungen zu beseitigen.

7. INHABER DER ZULASSUNG

Seagen B.V.
Evert van de Beekstraat 1–140
1118CL Schiphol
Niederlande

8. ZULASSUNGSNUMMER(N)

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

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

10. STAND DER INFORMATION

Ausführliche Informationen zu diesem Arzneimittel sind auf den Internetseiten der Europäischen Arzneimittel-Agentur <http://www.ema.europa.eu> verfügbar.

ANHANG II

- A. HERSTELLER, DER FÜR DIE CHARGENFREIGABE VERANTWORTLICH IST**
- B. BEDINGUNGEN ODER EINSCHRÄNKUNGEN FÜR DIE ABGABE UND DEN GEBRAUCH**
- C. SONSTIGE BEDINGUNGEN UND AUFLAGEN DER GENEHMIGUNG FÜR DAS INVERKEHRBRINGEN**
- D. BEDINGUNGEN ODER EINSCHRÄNKUNGEN FÜR DIE SICHERE UND WIRKSAME ANWENDUNG DES ARZNEIMITTELS**

A. HERSTELLER, DER FÜR DIE CHARGENFREIGABE VERANTWORTLICH IST

Name und Anschrift des Herstellers, der für die Chargenfreigabe verantwortlich ist

Seagen B.V.
Evert van de Beekstraat 1–140
1118CL Schiphol
Niederlande

B. BEDINGUNGEN ODER EINSCHRÄNKUNGEN FÜR DIE ABGABE UND DEN GEBRAUCH

Arzneimittel auf eingeschränkte ärztliche Verschreibung (siehe Anhang I: Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels, Abschnitt 4.2).

C. SONSTIGE BEDINGUNGEN UND AUFLAGEN DER GENEHMIGUNG FÜR DAS INVERKEHRBRINGEN

- **Regelmäßig aktualisierte Unbedenklichkeitsberichte [Periodic Safety Update Reports (PSURs)]**

Die Anforderungen an die Einreichung von PSURs für dieses Arzneimittel sind in der nach Artikel 107 c Absatz 7 der Richtlinie 2001/83/EG vorgesehenen und im europäischen Internetportal für Arzneimittel veröffentlichten Liste der in der Union festgelegten Stichtage (EURD-Liste) – und allen künftigen Aktualisierungen – festgelegt.

D. BEDINGUNGEN ODER EINSCHRÄNKUNGEN FÜR DIE SICHERE UND WIRKSAME ANWENDUNG DES ARZNEIMITTELS

- **Risikomanagement-Plan (RMP)**

Der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen (MAH) führt die notwendigen, im vereinbarten RMP beschriebenen und in Modul 1.8.2 der Zulassung dargelegten Pharmakovigilanzaktivitäten und Maßnahmen sowie alle künftigen vereinbarten Aktualisierungen des RMP durch.

Ein aktualisierter RMP ist einzureichen:

- nach Aufforderung durch die Europäische Arzneimittel-Agentur;
- jedes Mal wenn das Risikomanagement-System geändert wird, insbesondere infolge neuer eingegangener Informationen, die zu einer wesentlichen Änderung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses führen können oder infolge des Erreichens eines wichtigen Meilensteins (in Bezug auf Pharmakovigilanz oder Risikominimierung).

- **Verpflichtung zur Durchführung von Maßnahmen nach der Zulassung**

Der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen schließt innerhalb des festgelegten Zeitrahmens folgende Maßnahmen ab:

Beschreibung	Fällig am
Wirksamkeitsprüfung nach der Zulassung [Post-authorisation efficacy study (PAES)]: Zur weiteren Untersuchung der Wirksamkeit von Tucatinib in Kombination mit Trastuzumab und Capecitabin zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit HER2-positivem lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Brustkrebs, die zuvor mindestens 2 gegen HER2 gerichtete Behandlungsschemata erhalten haben, muss der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen die abschließende Analyse zum OS und PFS der Studie HER2CLIMB einreichen.	30. Juni 2023

ANHANG III
ETIKETTIERUNG UND PACKUNGSBEILAGE

A. ETIKETTIERUNG

ANGABEN AUF DER ÄUSSEREN UMHÜLLUNG

UMKARTON

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

TUKYSA 50 mg Filmtabletten
Tucatinib

2. WIRKSTOFF

Jede Filmtablette enthält 50 mg Tucatinib.

3. SONSTIGE BESTANDTEILE

Enthält Natrium und Kalium. **Packungsbeilage beachten.**

4. DARREICHUNGSFORM UND INHALT

Filmtabletten

88 Filmtabletten

5. HINWEISE ZUR UND ART(EN) DER ANWENDUNG

Packungsbeilage beachten.
Zum Einnehmen.

6. WARNHINWEIS, DASS DAS ARZNEIMITTEL FÜR KINDER UNZUGÄNGLICH AUFZUBEWAHREN IST

Arzneimittel für Kinder unzugänglich aufbewahren.

7. WEITERE WARNHINWEISE, FALLS ERFORDERLICH

8. VERFALLDATUM

verwendbar bis

9. BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE AUFBEWAHRUNG

Für dieses Arzneimittel sind keine besonderen Lagerungsbedingungen erforderlich.

10. GEGEBENENFALLS BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE BESEITIGUNG VON NICHT VERWENDETEM ARZNEIMITTEL ODER DAVON

STAMMENDEN ABFALLMATERIALIEN

11. NAME UND ANSCHRIFT DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS

Seagen B.V.
Evert van de Beekstraat 1-140
1118CL Schiphol
Niederlande

12. ZULASSUNGSNUMMER(N)

EU/1/20/1526/001

13. CHARGENBEZEICHNUNG

Ch.-B.

14. VERKAUFSABGRENZUNG

15. HINWEISE FÜR DEN GEBRAUCH

16. ANGABEN IN BLINDENSCHRIFT

TUKYSA 50 mg

17. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – 2D-BARCODE

2D-Barcode mit individuellem Erkennungsmerkmal.

**18. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – VOM MENSCHEN LESBARES
FORMAT**

PC
SN
NN

MINDESTANGABEN AUF BLISTERPACKUNGEN ODER FOLIENSTREIFEN

BLISTERPACKUNG

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

TUKYSA 50 mg Filmtabletten
Tucatinib

2. NAME DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS

Seagen B.V.

3. VERFALLDATUM

verw. bis

4. CHARGENBEZEICHNUNG

Ch.-B.

5. WEITERE ANGABEN

ANGABEN AUF DER ÄUSSEREN UMHÜLLUNG

UMKARTON

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

TUKYSA 150 mg Filmtabletten
Tucatinib

2. WIRKSTOFF

Jede Filmtablette enthält 150 mg Tucatinib.

3. SONSTIGE BESTANDTEILE

Enthält Natrium und Kalium. **Packungsbeilage beachten.**

4. DARREICHUNGSFORM UND INHALT

Filmtabletten

84 Filmtabletten

5. HINWEISE ZUR UND ART(EN) DER ANWENDUNG

Packungsbeilage beachten.
Zum Einnehmen.

6. WARNHINWEIS, DASS DAS ARZNEIMITTEL FÜR KINDER UNZUGÄNGLICH AUFZUBEWAHREN IST

Arzneimittel für Kinder unzugänglich aufbewahren.

7. WEITERE WARNHINWEISE, FALLS ERFORDERLICH

8. VERFALLDATUM

verwendbar bis

9. BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE AUFBEWAHRUNG

Für dieses Arzneimittel sind keine besonderen Lagerungsbedingungen erforderlich.

10. GEGEBENENFALLS BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE BESEITIGUNG VON NICHT VERWENDETEM ARZNEIMITTEL ODER DAVON STAMMENDEN ABFALLMATERIALIEN

11. NAME UND ANSCHRIFT DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS

Seagen B.V.
Evert van de Beekstraat 1-140
1118CL Schiphol
Niederlande

12. ZULASSUNGSNUMMER(N)

EU/1/20/1526/002

13. CHARGENBEZEICHNUNG

Ch.-B.

14. VERKAUFSABGRENZUNG

15. HINWEISE FÜR DEN GEBRAUCH

16. ANGABEN IN BLINDENSCHRIFT

TUKYSA 150 mg

17. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – 2D-BARCODE

2D-Barcode mit individuellem Erkennungsmerkmal.

18. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – VOM MENSCHEN LESBARES FORMAT

PC
SN
NN

MINDESTANGABEN AUF BLISTERPACKUNGEN ODER FOLIENSTREIFEN

BLISTERPACKUNG

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

TUKYSA 150 mg Filmtabletten
Tucatinib

2. NAME DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS

Seagen B.V.

3. VERFALLDATUM

verw. bis

4. CHARGENBEZEICHNUNG

Ch.-B.

5. WEITERE ANGABEN

B. PACKUNGSBEILAGE

Gebrauchsinformation: Information für Patienten

TUKYSA 50 mg Filmtabletten TUKYSA 150 mg Filmtabletten Tucatinib

▼ Dieses Arzneimittel unterliegt einer zusätzlichen Überwachung. Dies ermöglicht eine schnelle Identifizierung neuer Erkenntnisse über die Sicherheit. Sie können dabei helfen, indem Sie jede auftretende Nebenwirkung melden. Hinweise zur Meldung von Nebenwirkungen, siehe Ende Abschnitt 4.

Lesen Sie die gesamte Packungsbeilage sorgfältig durch, bevor Sie mit der Einnahme dieses Arzneimittels beginnen, denn sie enthält wichtige Informationen.

- Heben Sie die Packungsbeilage auf. Vielleicht möchten Sie diese später nochmals lesen.
- Wenn Sie weitere Fragen haben, wenden Sie sich an Ihren Arzt oder Apotheker.
- Dieses Arzneimittel wurde Ihnen persönlich verschrieben. Geben Sie es nicht an Dritte weiter. Es kann anderen Menschen schaden, auch wenn diese die gleichen Beschwerden haben wie Sie.
- Wenn Sie Nebenwirkungen bemerken, wenden Sie sich an Ihren Arzt oder Apotheker. Dies gilt auch für Nebenwirkungen, die nicht in dieser Packungsbeilage angegeben sind. Siehe Abschnitt 4.

Was in dieser Packungsbeilage steht

1. Was ist TUKYSA und wofür wird es angewendet?
2. Was sollten Sie vor der Einnahme von TUKYSA beachten?
3. Wie ist TUKYSA einzunehmen?
4. Welche Nebenwirkungen sind möglich?
5. Wie ist TUKYSA aufzubewahren?
6. Inhalt der Packung und weitere Informationen

1. Was ist TUKYSA und wofür wird es angewendet?

Was TUKYSA ist

TUKYSA ist ein Arzneimittel zur Behandlung von Brustkrebs. Es enthält den Wirkstoff Tucatinib und gehört zu einer Arzneimittelgruppe, die als Proteinkinase-Inhibitoren bezeichnet werden und das Wachstum einiger Arten von Krebszellen im Körper verhindern.

Wofür TUKYSA angewendet wird

TUKYSA wird angewendet bei Erwachsenen mit Brustkrebs, der:

- einen Rezeptor (Ziel) auf den Krebszellen hat, der als humaner epidermaler Wachstumsfaktor-Rezeptor 2 bezeichnet wird (HER2-positiver Brustkrebs),
- sich über den ursprünglichen Tumor hinaus ausgebreitet oder in andere Organe wie z. B. das Gehirn gestreut hat oder nicht operativ entfernt werden kann,
- bereits mit bestimmten anderen Brustkrebstherapien behandelt wurde.

TUKYSA wird zusammen mit den beiden anderen Krebsmitteln **Trastuzumab** und **Capecitabin** eingenommen. Für diese Arzneimittel sind separate Patienteninformationen erhältlich. **Bitten Sie Ihren Arzt**, Ihnen Informationen über diese Arzneimittel zu geben.

Wie TUKYSA wirkt

TUKYSA wirkt, indem es die HER2-Rezeptoren auf Krebszellen blockiert. HER2 produziert Signale, die das Wachstum der Krebszellen fördern, und die Hemmung von HER2 könnte das Wachstum von Krebszellen verlangsamen oder stoppen oder aber diese Zellen ganz abtöten.

2. Was sollten Sie vor der Einnahme von TUKYSA beachten?

TUKYSA darf nicht eingenommen werden,

- wenn Sie allergisch gegen Tucatinib oder einen der in Abschnitt 6. genannten sonstigen Bestandteile dieses Arzneimittels sind.

Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen

- Bitte sprechen Sie mit Ihrem Arzt, bevor Sie TUKYSA einnehmen, wenn Sie Leberprobleme haben. Während der Behandlung wird Ihr Arzt Tests durchführen, um zu überprüfen, ob Ihre Leber ordnungsgemäß arbeitet.
- TUKYSA kann starken Durchfall hervorrufen. Wenden Sie sich bei den ersten Anzeichen von Durchfall umgehend an Ihren Arzt.
- Bei Einnahme von Schwangeren kann TUKYSA das ungeborene Kind schädigen. Bitte sprechen Sie mit Ihrem Arzt, bevor Sie TUKYSA einnehmen, wenn Sie vermuten, schwanger zu sein oder beabsichtigen, schwanger zu werden. Siehe nachstehenden Abschnitt zu „Schwangerschaft und Stillzeit“.

Kinder und Jugendliche

TUKYSA darf bei Kindern und Jugendlichen unter 18 Jahren nicht angewendet werden. Die Sicherheit und Wirksamkeit von TUKYSA wurden in dieser Altersgruppe nicht untersucht.

Einnahme von TUKYSA zusammen mit anderen Arzneimitteln

Informieren Sie Ihren Arzt oder Apotheker, wenn Sie andere Arzneimittel einnehmen, kürzlich andere Arzneimittel eingenommen haben oder beabsichtigen andere Arzneimittel einzunehmen.

Einige Arzneimittel können die Wirkungsweise von TUKYSA beeinflussen und TUKYSA kann die Wirkungsweise anderer Arzneimittel beeinflussen. Zu diesen Arzneimitteln zählen einige Medikamente der folgenden Gruppen:

- Johanniskraut – ein Pflanzenpräparat zur Behandlung von Depressionen
- Itraconazol, Ketoconazol, Voriconazol, Posaconazol – zur Behandlung von Pilzinfektionen
- Rifampicin – zur Behandlung von bakteriellen Infektionen
- Darunavir, Saquinavir, Tipranavir – zur Behandlung von HIV
- Phenytoin, Carbamazepin – zur Behandlung von Epilepsie oder einer schmerzhaften Erkrankung im Gesicht, die als Trigeminusneuralgie bezeichnet wird, oder zur Kontrolle schwerer affektiver Störungen, wenn andere Arzneimittel nicht wirken
- Buspiron – zur Behandlung von bestimmten psychischen Problemen
- Sirolimus, Tacrolimus – um die Immunreaktion des Körpers nach einer Transplantation zu kontrollieren
- Digoxin – zur Behandlung von Herzproblemen
- Lomitapid, Lovastatin – zur Behandlung abnormer Cholesterinwerte
- Alfentanil – zur Schmerzlinderung
- Avanafil, Vardenafil – zur Behandlung von Erektionsstörungen
- Darifenacin – zur Behandlung von Harninkontinenz
- Midazolam, Triazolam – zur Behandlung von Krampfanfällen, Angststörungen, Panik, Unruhe und Schlaflosigkeit
- Repaglinid – zur Behandlung von Typ-2-Diabetes

- Ebastin – ein Antihistaminikum zur Behandlung von saisonaler und ganzjähriger Rhinitis (z. B. Heuschnupfen) und Rhinokonjunktivitis (Entzündung der Nasenschleimhaut und der Bindehaut des Auges)
- Everolimus, Ibrutinib – zur Behandlung bestimmter Krebserkrankungen
- Naloxegol – zur Behandlung von Verstopfung

Schwangerschaft und Stillzeit

Bei Einnahme in der Schwangerschaft kann TUKYSA schädliche Wirkungen beim ungeborenen Kind hervorrufen. Bevor Sie mit der Einnahme von TUKYSA beginnen, wird Ihr Arzt bei Ihnen einen Schwangerschaftstest durchführen.

- Wenn Sie **schwanger** sind oder wenn Sie **vermuten, schwanger zu sein** oder **beabsichtigen, schwanger zu werden, fragen Sie** vor der Einnahme dieses Arzneimittels **Ihren Arzt** um Rat. Der Arzt wird den möglichen Nutzen für Sie gegen das Risiko für das ungeborene Kind abwägen.
- **Wenden Sie** während der Einnahme von TUKYSA und mindestens 1 Woche lang nach der letzten Dosis **eine zuverlässige Verhütungsmethode an**, damit Sie nicht schwanger werden.
- **Wenn Sie ein Mann sind und eine Sexualpartnerin haben, die schwanger werden kann, wenden Sie eine zuverlässige Verhütungsmethode an**, um eine Schwangerschaft zu vermeiden, während Sie TUKYSA einnehmen sowie mindestens 1 Woche lang nach der letzten Dosis.
- Sollten Sie während der Behandlung mit TUKYSA **schwanger werden, informieren Sie Ihren Arzt**. Der Arzt wird den möglichen Nutzen einer fortgesetzten Behandlung mit diesem Arzneimittel für Sie gegen das Risiko für das ungeborene Kind abwägen.

Es ist nicht bekannt, ob TUKYSA in die Muttermilch übergeht.

- Wenn Sie **stillen** oder **beabsichtigen zu stillen, fragen Sie** vor der Einnahme dieses Arzneimittels **Ihren Arzt** um Rat. Während der Behandlung mit TUKYSA und mindestens 1 Woche lang nach der letzten Dosis sollten Sie nicht stillen. Sprechen Sie mit Ihrem Arzt über die beste Art, Ihr Kind während der Behandlung zu ernähren.

Bitten Sie Ihren Arzt oder Apotheker vor der Einnahme von TUKYSA um Rat, wenn Sie Fragen haben.

Verkehrstüchtigkeit und Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen

TUKYSA wirkt sich voraussichtlich nicht auf Ihre Verkehrstüchtigkeit und Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen aus. Die Entscheidung, ob Sie ein motorisiertes Fahrzeug führen oder Aufgabe ausführen können, die erhöhte Konzentration erfordern, liegt jedoch in Ihrer Verantwortung.

TUKYSA enthält Natrium und Kalium

Dieses Arzneimittel enthält 55,3 mg Natrium (Hauptbestandteil von Kochsalz/Speisesalz) pro 300-mg-Dosis. Dies entspricht 2,75 % der für einen Erwachsenen empfohlenen maximalen täglichen Natriumaufnahme mit der Nahrung.

Dieses Arzneimittel enthält 60,6 mg Kalium pro 300-mg-Dosis. Wenn Sie an eingeschränkter Nierenfunktion leiden oder eine kontrollierte Kalium-Diät (Diät mit niedrigem Kaliumgehalt) einhalten müssen, sollten Sie dies berücksichtigen.

3. Wie ist TUKYSA einzunehmen?

Nehmen Sie dieses Arzneimittel immer genau nach Absprache mit Ihrem Arzt oder Apotheker ein. Fragen Sie bei Ihrem Arzt oder Apotheker nach, wenn Sie sich nicht sicher sind.

Dosierung

Die empfohlene Dosis beträgt zweimal täglich 300 mg (zwei Tabletten zu 150 mg) zum Einnehmen.

Sollten bei Ihnen bestimmte Nebenwirkungen auftreten, kann Ihr Arzt die Dosis von TUKYSA verändern. Um eine niedrigere Dosis zu ermöglichen, wird Ihr Arzt Ihnen möglicherweise 50-mg-Tabletten verschreiben.

Art der Anwendung

TUKYSA kann mit oder zwischen den Mahlzeiten eingenommen werden.

- Schlucken Sie die Tabletten einzeln nacheinander im Ganzen.
- Nehmen Sie die Dosen im Abstand von etwa 12 Stunden jeden Tag zur gleichen Zeit ein.
- Die Tabletten nicht kauen oder zerkleinern.
- Falls Sie nach der Einnahme von TUKYSA erbrechen, nehmen Sie keine weitere Dosis ein, setzen Sie jedoch die Behandlung mit der nächsten planmäßigen Dosis fort.

Wenn Sie eine größere Menge von TUKYSA eingenommen haben, als Sie sollten

Wenden Sie sich umgehend an einen Arzt oder Apotheker und zeigen Sie nach Möglichkeit die Packung vor.

Wenn Sie die Einnahme von TUKYSA vergessen haben

Nehmen Sie nicht die doppelte Menge ein, wenn Sie die vorherige Einnahme vergessen haben. Die nächste Dosis soll einfach zur geplanten Zeit eingenommen werden.

Wenn Sie die Einnahme von TUKYSA abbrechen

TUKYSA ist eine langfristige Behandlung und Sie sollten das Arzneimittel kontinuierlich einnehmen.

Beenden Sie die Einnahme von TUKYSA nicht, ohne zuvor mit Ihrem Arzt zu sprechen.

Während der Einnahme von TUKYSA

- Je nach den bei Ihnen auftretenden Nebenwirkungen könnte Ihr Arzt empfehlen, Ihre Dosis zu senken oder Ihre Behandlung vorübergehend zu unterbrechen.
- Ihr Arzt wird auch Ihre Leberfunktion während der Behandlung mit TUKYSA überprüfen.

4. Welche Nebenwirkungen sind möglich?

Wie alle Arzneimittel kann auch dieses Arzneimittel Nebenwirkungen haben, die aber nicht bei jedem auftreten müssen. Die folgenden Nebenwirkungen können unter diesem Arzneimittel auftreten.

Sehr häufig (kann mehr als 1 von 10 Behandelten betreffen):

- Durchfall,
- Übelkeit,
- Erbrechen,
- wund Stellen, Entzündungen oder Geschwüre im Mund,
- Leberprobleme, die zu Juckreiz, Gelbfärbung von Augen und Haut, dunklem Urin und Schmerzen bzw. Beschwerden im rechten Oberbauch führen können,
- Hautausschlag,
- Gelenkschmerzen,
- Gewichtsabnahme,
- Nasenbluten.

Wenden Sie sich an Ihren Arzt oder Apotheker, wenn Sie Nebenwirkungen bemerken.

Meldung von Nebenwirkungen

Wenn Sie Nebenwirkungen bemerken, wenden Sie sich an Ihren Arzt oder Apotheker. Dies gilt auch für Nebenwirkungen, die nicht in dieser Packungsbeilage angegeben sind. Sie können Nebenwirkungen auch direkt über das in Anhang V aufgeführte nationale Meldesystem anzeigen. Indem Sie Nebenwirkungen melden, können Sie dazu beitragen, dass mehr Informationen über die Sicherheit dieses Arzneimittels zur Verfügung gestellt werden.

5. Wie ist TUKYSA aufzubewahren?

Bewahren Sie dieses Arzneimittel für Kinder unzugänglich auf.

Sie dürfen dieses Arzneimittel nach dem auf der Blisterpackung und dem Umkarton angegebenen Verfalldatum nicht mehr verwenden. Das Verfalldatum bezieht sich auf den letzten Tag des angegebenen Monats.

Für dieses Arzneimittel sind keine besonderen Lagerungsbedingungen erforderlich.

Entsorgen Sie Arzneimittel nicht im Abwasser oder Haushaltsabfall. Fragen Sie Ihren Apotheker, wie das Arzneimittel zu entsorgen ist, wenn Sie es nicht mehr verwenden. Sie tragen damit zum Schutz der Umwelt bei.

6. Inhalt der Packung und weitere Informationen

Was TUKYSA enthält

Der **Wirkstoff** ist: Tucatinib. Jede Filmtablette enthält entweder 50 mg oder 150 mg Tucatinib.

Die sonstigen Bestandteile sind:

- Tablettenkern – Copovidon, Crospovidon, Natriumchlorid, Kaliumchlorid, Natriumhydrogencarbonat, Siliciumdioxid, kolloidal, wasserfrei, Magnesiumstearat, mikrokristalline Cellulose (siehe Abschnitt 2, „TUKYSA enthält Natrium und Kalium“).
- Filmüberzug – Poly(vinylalkohol), Titandioxid, Macrogol, Talkum, Eisen(III)-hydroxid-oxid x H₂O.

Wie TUKYSA aussieht und Inhalt der Packung

TUKYSA 50 mg Filmtabletten sind rund, gelb und haben auf einer Seite die Prägung „TUC“ und auf der Rückseite die Prägung „50“.

TUKYSA 150 mg Filmtabletten sind oval, gelb und haben auf einer Seite die Prägung „TUC“ und auf der Rückseite die Prägung „150“.

TUKYSA ist in Blisterpackungen aus Aluminiumfolie erhältlich. Jede Packung enthält:

TUKYSA 50 mg Filmtabletten

- 88 Tabletten (11 Blisterpackungen mit jeweils 8 Tabletten).

TUKYSA 150 mg Filmtabletten

- 84 Tabletten (21 Blisterpackungen mit jeweils 4 Tabletten).

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

Pharmazeutischer Unternehmer und Hersteller

Seagen B.V.

Evert van de Beekstraat 1-140

1118CL Schiphol

Niederlande

Falls Sie weitere Informationen über das Arzneimittel wünschen, setzen Sie sich bitte mit dem örtlichen Vertreter des pharmazeutischen Unternehmers in Verbindung.

België/Belgique/Belgien

Seagen B.V.
Tél/Tel: +32 7848 27 51

България

Seagen B.V.
Тел.: (+359) 2 437 2216

Česká republika

Seagen B.V.
Tel: +42 0228 882 214

Danmark

Seagen Denmark ApS
Tlf: +45 89 88 83 53

Deutschland

Seagen Germany GmbH
Tel: +49 893 803 6915

Eesti

Seagen B.V.
Tel: +372 880 1200

Ελλάδα

Seagen B.V.
Τηλ: +30 211 199 1587

España

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

France

Seagen France SAS
Tél: +33 184 88 80 69

Hrvatska

Seagen B.V.
Tel: 0800 9440

Ireland

Seagen B.V.
Tel: +353 1903 9713

Ísland

Seagen B.V.
Sími: +354 539 0641

Italia

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

Lietuva

Seagen B.V.
Tel: +370 5214 0410

Luxembourg/Luxemburg

Seagen B.V.
Tél/Tel: +352 27 867 570

Magyarország

Seagen B.V.
Tel.: (+36) 1 655 5394

Malta

Seagen B.V.
Tel: +356 2778 1217

Nederland

Seagen B.V.
Tel: +31 202 419041

Norge

Seagen B.V.
Tlf: 0800 25 129

Österreich

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

Polska

Seagen B.V.
Tel.: +48 22 104 09 49

Portugal

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

România

Seagen B.V.
Tel: +40 376 300 296

Slovenija

Seagen B.V.
Tel: +386 828 80 050

Slovenská republika

Seagen B.V.
Tel: +421 233 056 859

Suomi/Finland

Seagen B.V.
Puh/Tel: +358 753 252 569

Κύπρος
Seagen B.V.
Τηλ: +357 22 050803

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

Latvija
Seagen B.V.
Tel: +371 6458 8839

United Kingdom
Seagen B.V.
Tel: +44 330 818 0490

Diese Packungsbeilage wurde zuletzt überarbeitet im

Ausführliche Informationen zu diesem Arzneimittel sind auf den Internetseiten der Europäischen Arzneimittel-Agentur <http://www.ema.europa.eu/> verfügbar.