

**ANNEXE I**

**RÉSUMÉ DES CARACTÉRISTIQUES DU PRODUIT**

▼ Ce médicament fait l'objet d'une surveillance supplémentaire qui permettra l'identification rapide de nouvelles informations relatives à la sécurité. Les professionnels de la santé déclarent tout effet indésirable suspecté. Voir rubrique 4.8 pour les modalités de déclaration des effets indésirables.

## **1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT**

TUKYSA 50 mg comprimés pelliculés  
TUKYSA 150 mg comprimés pelliculés

## **2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE**

TUKYSA 50 mg comprimés pelliculés  
Chaque comprimé pelliculé contient 50 mg de tucatinib.

TUKYSA 150 mg comprimés pelliculés  
Chaque comprimé pelliculé contient 150 mg de tucatinib.

Excipients à effet notoire  
Chaque comprimé pelliculé de 150 mg contient 27,64 mg de sodium et 30,29 mg de potassium.  
Une dose de 300 mg de TUKYSA contient 55,3 mg de sodium et 60,6 mg de potassium.

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

## **3. FORME PHARMACEUTIQUE**

Comprimé pelliculé (comprimé).

### TUKYSA 50 mg comprimés pelliculés

Comprimé pelliculé rond, jaune, portant l'inscription « TUC » marquée en creux sur une face et « 50 » sur l'autre face. Le comprimé de 50 mg a un diamètre d'environ 8 mm.

### TUKYSA 150 mg comprimés pelliculés

Comprimé pelliculé de forme ovale, jaune, portant l'inscription « TUC » marquée en creux sur une face et « 150 » sur l'autre face. Le comprimé de 150 mg a une longueur de 17 mm et une largeur de 7 mm environ.

## **4. INFORMATIONS CLINIQUES**

### **4.1 Indications thérapeutiques**

TUKYSA est indiqué, en association avec le trastuzumab et la capécitabine, pour le traitement des patients adultes atteints de cancer du sein HER2 positif localement avancé ou métastatique ayant reçu précédemment au moins 2 traitements anti-HER2.

### **4.2 Posologie et mode d'administration**

Le traitement par TUKYSA doit être instauré et supervisé par un médecin expérimenté en matière d'administration de médicaments anticancéreux.

## Posologie

La dose recommandée est de 300 mg de tucatinib (deux comprimés de 150 mg) à prendre en continu, deux fois par jour, en association avec le trastuzumab et la capécitabine, aux doses indiquées dans le tableau 1. Pour plus d'informations, voir le Résumé des caractéristiques du produit (RCP) des produits co-administrés contenant le trastuzumab et la capécitabine. Les différentes composantes du traitement peuvent être administrées dans n'importe quel ordre.

**Tableau 1 : posologies recommandées**

Traitement	Dose	Jours de traitement	Distance des repas
Tucatinib	300 mg par voie orale deux fois par jour	En continu	Au cours ou en dehors des repas
Capécitabine	1 000 mg/m <sup>2</sup> par voie orale deux fois par jour	Jours 1 à 14 tous les 21 jours	Dans les 30 minutes suivant un repas
Trastuzumab Par voie intraveineuse Dose initiale  Doses suivantes  OU Par voie sous-cutanée	8 mg/kg par voie intraveineuse  6 mg/kg par voie intraveineuse  600 mg par voie sous- cutanée	Jour 1 Tous les 21 jours  Tous les 21 jours	Sans objet

Le traitement par TUKYSA doit être poursuivi jusqu'à progression de la maladie ou apparition d'une toxicité inacceptable.

### Dose oubliée

En cas d'oubli d'une dose, le patient devra se contenter de prendre la dose suivante à l'heure habituelle.

### Modification de la dose

Les modifications de dose recommandées pour le tucatinib en cas d'effets indésirables (voir rubrique 4.8) sont indiquées dans les tableaux 2 et 3. Voir le RCP du trastuzumab et de la capécitabine co-administrés pour connaître les modifications de dose recommandées en cas de toxicités suspectées d'être dues à ces traitements.

**Tableau 2 : réductions de la dose de tucatinib recommandées en cas d'effets indésirables**

Palier de dose	Dose de tucatinib
Dose initiale recommandée	300 mg deux fois par jour
Première réduction de la dose	250 mg deux fois par jour
Deuxième réduction de la dose	200 mg deux fois par jour
Troisième réduction de la dose	150 mg deux fois par jour <sup>1</sup>

<sup>1</sup> Le traitement par TUKYSA doit être définitivement arrêté si la dose orale de 150 mg deux fois par jour n'est pas tolérée.

**Tableau 3 : modifications de la dose de tucatinib recommandées en cas d'effets indésirables**

Effet indésirable	Sévérité <sup>1</sup>	Modification de la posologie du tucatinib
Diarrhée	Grades 1 et 2	Aucune modification de la dose n'est nécessaire.
	Grade 3 sans traitement anti-diarrhéique	Instaurer ou intensifier le traitement médical approprié. Suspendre le tucatinib jusqu'au retour à un grade $\leq 1$ , puis reprendre le tucatinib à la même dose.
	Grade 3 avec traitement anti-diarrhéique	Instaurer ou intensifier le traitement médical approprié. Suspendre le tucatinib jusqu'au retour à un grade $\leq 1$ , puis reprendre le tucatinib au palier de dose immédiatement inférieur.
	Grade 4	Arrêter définitivement le tucatinib.
Élévation des taux d'ALAT, d'ASAT ou de bilirubine totale <sup>2</sup>	Grade 1 pour la bilirubine ( $> \text{LSN}$ à $1,5 \times \text{LSN}$ )	Aucune modification de la dose n'est nécessaire.
	Grade 2 pour la bilirubine ( $> 1,5$ à $3 \times \text{LSN}$ )	Suspendre le tucatinib jusqu'au retour à un grade $\leq 1$ , puis reprendre le tucatinib au même palier de dose.
	Grade 3 pour l'ALAT ou l'ASAT ( $> 5$ à $20 \times \text{LSN}$ ) OU Grade 3 pour la bilirubine ( $> 3$ à $10 \times \text{LSN}$ )	Suspendre le tucatinib jusqu'au retour à un grade $\leq 1$ , puis reprendre le tucatinib au palier de dose immédiatement inférieur.
	Grade 4 pour l'ALAT ou l'ASAT ( $> 20 \times \text{LSN}$ ) OU Grade 4 pour la bilirubine ( $> 10 \times \text{LSN}$ )	Arrêter définitivement le tucatinib.
	ALAT ou ASAT $> 3 \times \text{LSN}$ ET Bilirubine $> 2 \times \text{LSN}$	Arrêter définitivement le tucatinib.
Autres effets indésirables	Grades 1 et 2	Aucune modification de la dose n'est nécessaire.
	Grade 3	Suspendre le tucatinib jusqu'au retour à un grade $\leq 1$ , puis reprendre le tucatinib au palier de dose immédiatement inférieur.
	Grade 4	Arrêter définitivement le tucatinib.

1. Grades établis sur la base des critères communs de terminologie pour les événements indésirables du National Cancer Institute (NCI-CTCAE), version 4.03

2. Abréviations : LSN = limite supérieure de la normale ; ALAT = alanine aminotransférase ; ASAT = aspartate aminotransférase

#### Administration en concomitance avec des inhibiteurs du CYP2C8

L'utilisation du médicament en concomitance avec de puissants inhibiteurs du CYP2C8 doit être évitée. Si l'administration concomitante d'un puissant inhibiteur du CYP2C8 ne peut être évitée, la dose initiale de tucatinib doit être réduite à 100 mg deux fois par jour par voie orale. Après l'arrêt du puissant inhibiteur du CYP2C8 sur une durée correspondant à 3 demi-vies d'élimination, le tucatinib devra être repris à la dose utilisée avant l'instauration de l'inhibiteur (voir rubrique 4.4 et

rubrique 4.5). La toxicité de TUKYSA devra faire l'objet d'une surveillance accrue en cas d'utilisation d'inhibiteurs modérés du CYP2C8.

### Populations particulières

#### *Personnes âgées*

Aucun ajustement posologique n'est nécessaire chez les patients âgés de  $\geq 65$  ans (voir rubrique 5.2). Le tucatinib n'a pas été étudié chez les patients âgés de plus de 80 ans.

#### *Insuffisance rénale*

Aucun ajustement posologique n'est nécessaire chez les patients atteints d'insuffisance rénale légère, modérée ou sévère (voir rubrique 5.2).

#### *Insuffisance hépatique*

Aucun ajustement posologique n'est nécessaire chez les patients atteints d'insuffisance hépatique légère ou modérée (voir rubrique 5.2). Chez les patients atteints d'insuffisance hépatique sévère (Child-Pugh C), il est recommandé de réduire la dose initiale à 200 mg deux fois par jour par voie orale.

#### *Population pédiatrique*

La sécurité et l'efficacité de TUKYSA chez les patients pédiatriques n'ont pas été établies. Aucune donnée n'est disponible.

### Mode d'administration

TUKYSA doit être administré par voie orale. Les comprimés doivent être avalés entiers et ne doivent pas être mâchés, écrasés ou coupés avant d'être avalés (voir rubrique 5.2).

Les doses de TUKYSA doivent être prises à 12 heures d'intervalle environ, à heure fixe chaque jour, au cours ou en dehors des repas. TUKYSA peut être pris en même temps que la capécitabine.

## **4.3 Contre-indications**

Hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique 6.1.

## **4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi**

### Examens de laboratoire

#### *Élévation des taux d'ALAT, d'ASAT et de bilirubine*

Des élévations des taux d'ALAT, d'ASAT et de bilirubine ont été signalées durant le traitement par le tucatinib (voir rubrique 4.8). Les taux d'ALAT, d'ASAT et de bilirubine totale devront être contrôlés toutes les trois semaines ou si le tableau clinique le justifie. Selon la sévérité de l'effet indésirable, il conviendra de suspendre le traitement par le tucatinib, puis de réduire la dose ou d'arrêter définitivement le traitement (voir rubrique 4.2).

#### *Augmentation de la créatinine sans altération de la fonction rénale*

Une augmentation de la créatinine sérique (augmentation moyenne de 30 %) a été observée en raison de l'inhibition du transport tubulaire rénal de la créatinine, sans atteinte de la fonction glomérulaire (voir rubrique 4.8). L'utilisation de marqueurs alternatifs, tels que l'azote uréique sanguin (BUN), la cystatine C ou le DFG calculé, qui ne sont pas basés sur la créatinine, pourra être envisagée pour déterminer si la fonction rénale est altérée.

## Diarrhée

Des cas de diarrhée, dont certains associés à des événements sévères tels qu'une déshydratation, une hypotension, des lésions rénales aiguës et le décès, ont été signalés durant le traitement par le tucatinib (voir rubrique 4.8). Si une diarrhée survient, des anti-diarrhéiques doivent être administrés si le tableau clinique le justifie. En cas de diarrhée de grade  $\geq 3$ , il conviendra de suspendre le traitement par le tucatinib, puis de réduire la dose ou d'arrêter définitivement le traitement (voir rubrique 4.2). Un traitement médical doit être rapidement instauré en cas de diarrhée de grade 2 persistante s'accompagnant de nausées et/ou de vomissements de grade  $\geq 2$ . Des examens diagnostiques devront être effectués si le tableau clinique le justifie afin d'exclure des causes infectieuses en cas de diarrhée de grade 3 ou 4 ou de diarrhée de tout grade associée à des complications (déshydratation, fièvre, neutropénie).

## Toxicité embryo-fœtale

Compte tenu des résultats des études effectuées chez l'animal et au vu de son mécanisme d'action, le tucatinib pourrait provoquer des effets délétères chez le fœtus lorsqu'il est administré pendant la grossesse. Dans les études sur les fonctions de reproduction chez l'animal, l'administration de tucatinib chez les lapines gravides durant l'organogenèse a entraîné des anomalies fœtales à des niveaux d'exposition maternelle similaires à l'exposition clinique à la dose recommandée. Les femmes enceintes doivent être informées du risque potentiel pour le fœtus. Les femmes en âge de procréer doivent être informées qu'elles doivent utiliser une contraception efficace durant le traitement et pendant au moins une semaine après la dernière dose du traitement (voir rubrique 4.6). Les patients de sexe masculin dont la partenaire est en âge de procréer doivent également être informés qu'ils doivent utiliser une méthode de contraception efficace durant le traitement et pendant au moins une semaine après la dernière dose du traitement.

## Substrats sensibles du CYP3A

Le tucatinib est un puissant inhibiteur du CYP3A. Par conséquent, le tucatinib est susceptible d'interagir avec les médicaments métabolisés par le CYP3A, ce qui peut conduire à une augmentation des concentrations plasmatiques de ces autres produits (voir rubrique 4.5). Lorsque le tucatinib est administré en concomitance avec d'autres médicaments, le RCP de ces médicaments doit être consulté afin de connaître les recommandations relatives à la co-administration d'inhibiteurs du CYP3A. Le traitement concomitant par le tucatinib et des substrats du CYP3A devra être évité lorsque des modifications minimales de la concentration de ces substrats peuvent entraîner des effets indésirables graves ou engageant le pronostic vital. Si l'utilisation concomitante ne peut être évitée, la posologie du substrat du CYP3A devra être réduite conformément aux instructions du RCP du médicament co-administré.

## Substrats de la P-gp

L'utilisation concomitante du tucatinib et d'un substrat de la P-gp a entraîné une augmentation des concentrations plasmatiques du substrat de la P-gp, ce qui peut augmenter la toxicité associée au substrat de la P-gp. Une réduction de la dose des substrats de la P-gp (y compris les substrats intestinaux sensibles tels que le dabigatran) devra être envisagée conformément aux instructions du RCP du médicament utilisé en concomitance. Les substrats de la P-gp devront être administrés avec prudence lorsque des modifications minimales de la concentration de ces substrats peuvent entraîner des toxicités graves ou engageant le pronostic vital.

## Puissants inducteurs du CYP3A/inducteurs modérés du CYP2C8

L'utilisation concomitante du tucatinib et d'un puissant inducteur du CYP3A ou d'un inducteur modéré du CYP2C8 a entraîné une diminution des concentrations du tucatinib, ce qui peut réduire l'activité du tucatinib. L'utilisation du tucatinib en concomitance avec un puissant inducteur du CYP3A ou un inducteur modéré du CYP2C8 doit être évitée.

## Inhibiteurs puissants/modérés du CYP2C8

L'utilisation concomitante du tucatinib et d'un puissant inhibiteur du CYP2C8 a entraîné une augmentation des concentrations du tucatinib, ce qui peut augmenter le risque de toxicité du tucatinib. L'utilisation du tucatinib en concomitance avec de puissants inhibiteurs du CYP2C8 doit être évitée (voir rubrique 4.2).

On ne dispose d'aucune donnée clinique sur les conséquences de l'utilisation concomitante d'inhibiteurs modérés du CYP2C8 sur les concentrations du tucatinib. La toxicité du tucatinib devra faire l'objet d'une surveillance accrue en cas d'utilisation avec des inhibiteurs modérés du CYP2C8.

## Informations concernant les excipients

Ce médicament contient 55,3 mg de sodium par dose de 300 mg. Cela équivaut à 2,75 % de l'apport alimentaire quotidien maximal recommandé de sodium pour un adulte.

Ce médicament contient 60,6 mg de potassium par dose de 300 mg. Cela doit être pris en compte chez les patients présentant une insuffisance rénale ou qui contrôlent leur apport alimentaire en potassium (régime alimentaire pauvre en potassium).

## **4.5 Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions**

Le tucatinib est principalement métabolisé par le CYP2C8. Le tucatinib induit une inactivation du CYP3A basée sur son métabolisme et inhibe les transporteurs rénaux de la metformine et de la créatinine. Le tucatinib est un substrat de la P-gp.

### Effets des autres médicaments sur le tucatinib

#### *Inducteurs du CYP3A/CYP2C8*

Une étude d'interaction médicamenteuse clinique a montré que l'administration d'une dose unique de 300 mg de tucatinib en concomitance avec la rifampicine (un puissant inducteur du CYP3A et un inducteur modéré du CYP2C8) entraînait une réduction des concentrations du tucatinib (d'un facteur 0,6 pour la  $C_{max}$  [IC à 90 % : 0,5 ; 0,8] et d'un facteur 0,5 pour l'ASC [IC à 90 % : 0,4 ; 0,6]). L'administration du tucatinib en concomitance avec de puissants inducteurs du CYP3A ou des inducteurs modérés du CYP2C8 tels que la rifampicine, la phénytoïne, le millepertuis ou la carbamazépine doit être évitée car elle pourrait entraîner une diminution de l'activité du tucatinib (voir rubrique 4.4).

#### *Inhibiteurs du CYP2C8*

Une étude d'interaction médicamenteuse clinique a montré que l'administration d'une dose unique de 300 mg de tucatinib en concomitance avec le gemfibrozil (un puissant inhibiteur du CYP2C8) entraînait une augmentation des concentrations du tucatinib (d'un facteur 1,6 pour la  $C_{max}$  [IC à 90 % : 1,5 ; 1,8] et d'un facteur 3,0 pour l'ASC [IC à 90 % : 2,7 ; 3,5]). L'administration du tucatinib en concomitance avec de puissants inhibiteurs du CYP2C8 tels que le gemfibrozil doit être évitée car elle pourrait augmenter le risque de toxicité du tucatinib (voir rubrique 4.4).

#### *Inhibiteurs du CYP3A*

Une étude d'interaction médicamenteuse clinique a montré que l'administration d'une dose unique de 300 mg de tucatinib en concomitance avec l'itraconazole (un puissant inhibiteur du CYP3A) entraînait une augmentation des concentrations du tucatinib (d'un facteur 1,3 pour la  $C_{max}$  [IC à 90 % : 1,2 ; 1,4] et d'un facteur 1,3 pour l'ASC [IC à 90 % : 1,3 ; 1,4]). Aucun ajustement posologique n'est nécessaire.

### *Inhibiteurs de la pompe à protons*

D'après les études d'interactions médicamenteuses cliniques menées avec le tucatinib, aucune interaction médicamenteuse n'a été observée lorsque le tucatinib a été associé à l'oméprazole (un inhibiteur de la pompe à protons). Aucun ajustement posologique n'est nécessaire.

### Effets du tucatinib sur les autres médicaments

#### *Substrats du CYP3A*

Le tucatinib est un puissant inhibiteur du CYP3A. Une étude d'interaction médicamenteuse clinique a montré que la co-administration de tucatinib et de midazolam (un substrat sensible du CYP3A) entraînait une augmentation des concentrations du midazolam (d'un facteur 3,0 pour la  $C_{max}$  [IC à 90 % : 2,6 ; 3,4] et d'un facteur 5,7 pour l'ASC [IC à 90 % : 5,0 ; 6,5]). L'administration du tucatinib en concomitance avec des substrats sensibles du CYP3A tels que l'alfentanil, l'avanafil, la buspirone, la darifénacine, le darunavir, l'ébastine, l'évérolimus, l'ibrutinib, le lomitapide, la lovastatine, le midazolam, le naloxéol, le saquinavir, la simvastatine, le sirolimus, le tacrolimus, le tipranavir, le triazolam et le vardénafil pourrait augmenter l'exposition systémique à ces substances, ce qui pourrait augmenter la toxicité associée au substrat du CYP3A. L'utilisation concomitante du tucatinib et de substrats du CYP3A doit être évitée lorsque des modifications minimales de la concentration de ces substrats peuvent entraîner des toxicités graves ou engageant le pronostic vital. Si l'utilisation concomitante ne peut être évitée, la posologie du substrat du CYP3A devra être réduite conformément aux instructions du RCP du médicament co-administré.

#### *Substrats de la P-gp*

Une étude d'interaction médicamenteuse clinique a montré que l'administration concomitante de tucatinib et de digoxine (un substrat sensible de la P-gp) entraînait une augmentation des concentrations de la digoxine (d'un facteur 2,4 pour la  $C_{max}$  [IC à 90 % : 1,9 ; 2,9] et d'un facteur 1,5 pour l'ASC [IC à 90 % : 1,3 ; 1,7]). L'utilisation concomitante du tucatinib et d'un substrat de la P-gp pourrait augmenter les concentrations plasmatiques du substrat de la P-gp, ce qui peut augmenter la toxicité associée au substrat de la P-gp. Une réduction de la dose des substrats de la P-gp (y compris les substrats intestinaux sensibles tels que le dabigatran) devra être envisagée conformément aux instructions du RCP du médicament utilisé en concomitance et les substrats de la P-gp devront être administrés avec prudence lorsque des modifications minimales de la concentration de ces substrats peuvent entraîner des toxicités graves ou engageant le pronostic vital (voir rubrique 4.4).

#### *Substrats du CYP2C8*

Une étude d'interaction médicamenteuse clinique a montré que l'administration concomitante de tucatinib et de répaglinide (un substrat du CYP2C8) entraînait une augmentation des concentrations du répaglinide (d'un facteur 1,7 pour la  $C_{max}$  [IC à 90 % : 1,4 ; 2,1] et d'un facteur 1,7 pour l'ASC [IC à 90 % : 1,5 ; 1,9]). Aucun ajustement posologique n'est nécessaire.

#### *Substrats de MATE1/2K*

Une étude d'interaction médicamenteuse clinique a montré que l'administration concomitante de tucatinib et de metformine (un substrat de MATE1/2-K) entraînait une augmentation des concentrations de la metformine (d'un facteur 1,1 pour la  $C_{max}$  [IC à 90 % : 1,0 ; 1,2] et d'un facteur 1,4 pour l'ASC [IC à 90 % : 1,2 ; 1,5]). Le tucatinib a réduit la clairance rénale de la metformine sans affecter le débit de filtration glomérulaire (DFG) tel que mesuré d'après la clairance de l'iohéxol et la concentration sérique de la cystatine C. Aucun ajustement posologique n'est nécessaire.

#### *Substrats du CYP2C9*

D'après les études d'interactions médicamenteuses cliniques menées avec le tucatinib, aucune interaction médicamenteuse n'a été observée lorsque le tucatinib a été associé au tolbutamide (un substrat sensible du CYP2C9). Aucun ajustement posologique n'est nécessaire.



## **4.6 Fertilité, grossesse et allaitement**

### Femmes en âge de procréer / contraception chez les hommes et les femmes

Compte tenu des résultats observés chez l'animal, le tucatinib pourrait provoquer des effets pharmacologiques délétères lorsqu'il est administré aux femmes pendant la grossesse et/ou chez le fœtus ou le nouveau-né. Les femmes en âge de procréer doivent être informées qu'elles doivent éviter de devenir enceinte et qu'elles doivent utiliser une contraception efficace pendant le traitement et pendant au moins une semaine après l'arrêt du traitement. Les patients de sexe masculin dont la partenaire est en âge de procréer doivent également être informés qu'ils doivent utiliser une contraception efficace pendant le traitement et pendant au moins une semaine après l'arrêt du traitement (voir rubrique 4.4).

Voir également la rubrique 4.6 du RCP du trastuzumab et de la capécitabine.

### Grossesse

Il n'existe pas de données sur l'utilisation du tucatinib chez la femme enceinte. Les études chez l'animal ont mis en évidence une toxicité sur la reproduction (voir rubrique 5.3). TUKYSA ne doit pas être utilisé pendant la grossesse à moins que la situation clinique de la patiente ne justifie le traitement avec le tucatinib. La présence éventuelle d'une grossesse doit être vérifiée chez les femmes en âge de procréer avant d'instaurer le traitement par le tucatinib. Si la patiente devient enceinte pendant le traitement, le risque potentiel pour le fœtus/nouveau-né doit être expliqué à la patiente.

### Allaitement

On ne sait pas si le tucatinib ou ses métabolites sont excrétés dans le lait maternel. Un risque pour les nouveau-nés/nourrissons ne peut être exclu. L'allaitement doit être interrompu au cours du traitement avec TUKYSA. L'allaitement pourra être repris 1 semaine après l'arrêt du traitement.

### Fertilité

Aucune étude n'a été réalisée concernant la fertilité chez les hommes ou les femmes. Compte tenu des résultats des études chez l'animal, le tucatinib pourrait altérer la fertilité chez les femmes en âge de procréer (voir rubrique 5.3).

## **4.7 Effets sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines**

TUKYSA n'a aucun effet ou un effet négligeable sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines. L'état clinique du patient doit être pris en compte au moment d'évaluer son aptitude à effectuer des tâches faisant appel à des capacités motrices, cognitives ou de jugement.

## **4.8 Effets indésirables**

### Résumé du profil de sécurité

Les effets indésirables de grades 3 et 4 les plus fréquents ( $\geq 5\%$ ) durant le traitement étaient la diarrhée (13 %), l'élévation du taux d'ALAT (6 %) et l'élévation du taux d'ASAT (5 %). Des effets indésirables graves sont survenus chez 29 % des patients traités par le tucatinib et ces effets incluaient la diarrhée (4 %), les vomissements (3 %) et les nausées (2 %). Des effets indésirables ayant entraîné l'arrêt de TUKYSA sont survenus chez 6 % des patients ; les effets indésirables les plus fréquents ayant entraîné l'arrêt du traitement étaient la diarrhée (1 %) et l'élévation du taux d'ALAT (1 %). Des effets indésirables ayant conduit à une réduction de la dose de TUKYSA sont survenus chez 23 % des patients ; les effets indésirables les plus fréquents ayant conduit à une réduction de la dose étaient la diarrhée (6 %), l'élévation du taux d'ALAT (5 %) et l'élévation du taux d'ASAT (4 %).

## Tableau récapitulatif des effets indésirables

Les données résumées dans cette rubrique reflètent l'exposition à TUKYSA chez 431 patients atteints de cancer du sein HER2 positif métastatique ou localement avancé non résecable ayant reçu TUKYSA en association avec le trastuzumab et la capécitabine dans deux études, HER2CLIMB et ONT-380-005 (voir rubrique 5.1). La durée médiane d'exposition à TUKYSA dans ces études a été de 7,4 mois (intervalle : < 0,1 ; 43,6).

Les effets indésirables observés durant le traitement sont présentés dans cette rubrique par catégorie de fréquence. Les catégories de fréquence sont définies comme suit : très fréquent ( $\geq 1/10$ ) ; fréquent ( $\geq 1/100, < 1/10$ ) ; peu fréquent ( $\geq 1/1\ 000, < 1/100$ ) ; rare ( $\geq 1/10\ 000, < 1/1\ 000$ ) ; très rare ( $< 1/10\ 000$ ) ; fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles).

**Tableau 4 : effets indésirables**

Classes de systèmes d'organes	Fréquence	Effets indésirables
<b>Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales</b>	Très fréquent	Épistaxis
<b>Affections gastro-intestinales</b>	Très fréquent	Diarrhée, nausées, vomissements, stomatite <sup>1</sup>
<b>Affections de la peau et du tissu sous-cutané</b>	Très fréquent	Éruption cutanée <sup>2</sup>
<b>Affections musculo-squelettiques et systémiques</b>	Très fréquent	Arthralgie
<b>Investigations</b>	Très fréquent	Élévation du taux d'ASAT, élévation du taux d'ALAT, élévation de la bilirubine sanguine <sup>3</sup> , perte de poids

1. Le terme de « stomatite » inclut : stomatite, douleur oropharyngée, ulcération buccale, douleur buccale, ulcération labiale, glossodynie, phlyctènes linguales, phlyctènes labiales, dysesthésies buccales, ulcération linguale, ulcère aphteux

2. Le terme d'« éruption » inclut : éruption cutanée maculo-papuleuse, éruption cutanée, dermatite acnéiforme, érythème, éruption cutanée maculeuse, éruption cutanée papuleuse, éruption cutanée pustuleuse, éruption cutanée prurigineuse, éruption cutanée érythémateuse, exfoliation cutanée, urticaire, dermatite allergique, érythème palmaire, érythème plantaire et toxicité cutanée

3. Les termes « élévation de la bilirubine sanguine » incluent également l'hyperbilirubinémie

## Description de certains effets indésirables particuliers

### *Élévation des taux d'ALAT, d'ASAT ou de bilirubine*

Dans l'étude HER2CLIMB, une élévation des taux d'ALAT, d'ASAT ou de bilirubine est survenue chez 41 % des patients traités par le tucatinib en association avec le trastuzumab et la capécitabine. Des événements de grade 3 et plus se sont produits chez 9 % des patients. L'élévation des taux d'ALAT, d'ASAT ou de bilirubine a conduit à une réduction de la dose chez 9 % des patients et à l'arrêt du traitement chez 1,5 % des patients. Le délai médian d'apparition des élévations du taux d'ALAT, d'ASAT ou de bilirubine, tous grades confondus, a été de 37 jours ; 84 % des événements se sont résolus, avec un délai médian de résolution de 22 jours. Une surveillance du patient et une modification de la dose (y compris un éventuel arrêt du traitement) doivent être envisagées (voir rubrique 4.2 et 4.4).

### *Diarrhée*

Dans l'étude HER2CLIMB, une diarrhée est survenue chez 82 % des patients traités par le tucatinib en association avec le trastuzumab et la capécitabine. Une diarrhée de grade 3 ou plus est survenue chez 13 % des patients. Deux patients ayant développé une diarrhée de grade 4 sont ensuite décédés, la diarrhée ayant contribué au décès. La diarrhée a conduit à une réduction de la dose chez 6 % des patients et à l'arrêt du traitement chez 1 % des patients. Le délai médian d'apparition de la diarrhée, tous grades confondus, a été de 12 jours ; 81 % des cas de diarrhée se sont résolus, avec un délai médian de résolution de 8 jours. L'utilisation prophylactique d'anti-diarrhéiques n'a pas été nécessaire. Des médicaments anti-diarrhéiques ont été utilisés pendant moins de la moitié des cycles

de traitement durant lesquels des cas de diarrhée étaient rapportés. La durée médiane d'utilisation des anti-diarrhéiques a été de 3 jours par cycle (voir rubrique 4.4).

#### *Augmentation de la créatinine sans altération de la fonction rénale*

Une augmentation de la créatinine sérique a été observée chez des patients traités par le tucatinib en raison de l'inhibition du transport tubulaire rénal de la créatinine, sans que la fonction glomérulaire n'ait été affectée. Dans les études cliniques, les augmentations de la créatinine sérique (augmentation moyenne de 30 %) se sont produites durant le premier cycle de traitement par le tucatinib ; les taux sont ensuite restés élevés mais stables tout au long du traitement et l'augmentation a été réversible à l'arrêt du traitement.

#### Populations particulières

##### *Personnes âgées*

Dans l'étude HER2CLIMB, 82 patients ayant reçu le tucatinib étaient âgés de  $\geq 65$  ans, dont 8 étaient âgés de  $\geq 75$  ans. L'incidence des effets indésirables graves a été de 34 % chez les patients âgés de  $\geq 65$  ans, contre 28 % chez les patients âgés de  $< 65$  ans. Les patients âgés de  $\geq 75$  ans étaient trop peu nombreux pour que les différences de sécurité puissent être évaluées.

#### Déclaration des effets indésirables suspectés

La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration – voir [Annexe V](#).

## **4.9 Surdosage**

Il n'existe aucun antidote spécifique, et l'intérêt de l'hémodialyse pour le traitement du surdosage du tucatinib n'est pas connu. En cas de surdosage, le traitement par le tucatinib doit être suspendu et des soins de support doivent être administrés.

## **5. PROPRIÉTÉS PHARMACOLOGIQUES**

### **5.1 Propriétés pharmacodynamiques**

Classe pharmacothérapeutique : antinéoplasiques, inhibiteurs des protéines kinases ; code ATC : L01EH03.

#### Mécanisme d'action

Le tucatinib est un inhibiteur de tyrosine kinase réversible, puissant et sélectif ciblant l'HER2. Dans les tests de signalisation cellulaire, le tucatinib se montre  $> 1\ 000$  fois plus sélectif vis-à-vis de l'HER2, par comparaison avec le récepteur du facteur de croissance épidermique (EGFR). *In vitro*, le tucatinib inhibe la phosphorylation de l'HER2 et de l'HER3, entraînant en aval une inhibition de la signalisation cellulaire et de la prolifération cellulaire, et induit la mort des cellules tumorales stimulées par l'HER2. *In vivo*, le tucatinib inhibe la croissance des tumeurs stimulées par l'HER2 et l'association de tucatinib et de trastuzumab a montré une activité anti-tumorale plus importante *in vitro* et *in vivo* par comparaison avec chacun des médicaments utilisé seul.

#### Effets pharmacodynamiques

##### *Électrophysiologie cardiaque*

L'administration répétée de 300 mg de tucatinib deux fois par jour n'a pas eu d'effet sur l'intervalle QTc lors d'une étude TQT (étude approfondie de l'intervalle QT) chez des sujets sains.

## Efficacité et sécurité cliniques

L'efficacité du tucatinib en association avec le trastuzumab et la capécitabine a été évaluée dans une étude internationale randomisée, en double aveugle, contrôlée contre placebo, avec comparateur actif (HER2CLIMB). Les patients inclus présentaient un cancer du sein HER2 positif localement avancé non résecable ou métastatique, avec ou sans métastases cérébrales, et avaient reçu précédemment un traitement par le trastuzumab, le pertuzumab et le trastuzumab emtansine (T-DM1), séparément ou en association, à titre néoadjuvant, adjuvant ou en situation métastatique. La surexpression ou l'amplification de l'HER2 a été confirmée par l'analyse du laboratoire central.

Les patients présentant des métastases cérébrales, y compris ceux présentant des lésions non traitées ou en cours de progression, étaient éligibles dans l'étude sous réserve qu'ils soient neurologiquement stables et qu'une radiothérapie ou une chirurgie ne soit pas immédiatement nécessaire pour le traitement des métastases cérébrales. Les patients ayant besoin d'une intervention localisée immédiate pouvaient recevoir le traitement localisé et être ensuite inclus dans l'étude. L'étude a inclus des patients présentant des métastases cérébrales non traitées et des patients présentant des métastases cérébrales traitées qui étaient soit stables soit en progression depuis la dernière radiothérapie ou chirurgie cérébrale. Les patients n'étaient pas autorisés à participer à l'étude s'ils avaient reçu une corticothérapie systémique (dose quotidienne totale de dexaméthasone ou équivalent  $\geq 2$  mg) pour le contrôle des symptômes des métastases du SNC  $< 28$  jours avant la première dose du traitement de l'étude. En cas d'atteinte leptoméningée, la participation des patients à l'étude était également exclue. Les patients précédemment traités par des inhibiteurs de tyrosine kinase ciblant l'HER2 n'étaient pas autorisés à participer, à l'exception des patients ayant reçu du lapatinib pendant  $\leq 21$  jours et ayant arrêté pour des raisons autres qu'une progression de la maladie ou une toxicité sévère. Pour les patients dont la tumeur était positive aux récepteurs hormonaux, l'endocrinothérapie n'était pas autorisée en tant que traitement concomitant, à l'exception des agonistes de l'hormone de libération des gonadotrophines utilisés pour inhiber l'activité ovarienne chez les femmes en préménopause.

Au total, 612 patients ont été randomisés selon un ratio de 2/1 en vue de recevoir le tucatinib en association avec le trastuzumab et la capécitabine (N = 410) ou le placebo en association avec le trastuzumab et la capécitabine (N = 202). La randomisation a été stratifiée en fonction de la présence ou des antécédents de métastases cérébrales (oui vs non), de l'indice de performance ECOG (Eastern Cooperative Oncology Group) (0 vs 1) et de la région (États-Unis, Canada ou reste du monde).

Les caractéristiques démographiques des patients étaient équilibrées entre les groupes de traitement. L'âge médian était de 54 ans (intervalle : 25 à 82) ; 116 patients (19 %) étaient âgés de 65 ans ou plus. 444 patients étaient blancs (73 %) et 607 étaient de sexe féminin (99 %). 314 patients (51 %) avaient un indice de performance ECOG de 1 et 298 patients (49 %) avaient un indice de performance ECOG de 0. Chez 60 % des patients, la maladie était positive aux récepteurs des œstrogènes et/ou de la progestérone. Chez 48 % des patients, il existait une présence ou des antécédents de métastases cérébrales, dont 23 % présentant des métastases cérébrales non traitées, 40 % des métastases traitées et stables, et 37 % des métastases cérébrales traitées mais en progression d'après la radiographie. Par ailleurs, 49 % des patients présentaient des métastases pulmonaires, 35 % des métastases hépatiques et 14 % des métastases cutanées. Les patients avaient reçu précédemment un nombre médian de 4 (intervalle : 2 à 17) lignes de traitement systémique et un nombre médian de 3 (intervalle : 1 à 14) lignes de traitement systémique en situation métastatique. Tous les patients avaient reçu précédemment des traitements à base de trastuzumab et du trastuzumab emtansine, tandis que tous les patients sauf deux avaient reçu précédemment un traitement à base de pertuzumab.

Le tucatinib ou le placebo, à 300 mg deux fois par jour par voie orale, a été administré jusqu'à progression de la maladie ou apparition d'une toxicité inacceptable. Le trastuzumab a été administré par voie intraveineuse à une dose de charge de 8 mg/kg le jour 1 du cycle 1, puis à une dose d'entretien de 6 mg/kg le jour 1 de chaque cycle suivant de 21 jours. Le trastuzumab pouvait également être administré à la dose fixe de 600 mg par voie sous-cutanée le jour 1 de chaque cycle de 21 jours. La capécitabine, à 1 000 mg/m<sup>2</sup> deux fois par jour par voie orale, a été administrée les jours 1 à 14 de chaque cycle de 21 jours.

Le critère d'évaluation primaire était la survie sans progression (SSP) d'après l'évaluation centralisée, indépendante, réalisée en aveugle (BICR, Blinded Independent Central Review) chez les 480 premiers patients randomisés. Au sein de cette population, la durée médiane d'exposition au tucatinib a été de 7,3 mois (intervalle : < 0,1 ; 35,1) chez les patients du groupe tucatinib + trastuzumab + capécitabine contre 4,4 mois (intervalle : < 0,1 ; 24,0) d'exposition au placebo chez les patients du groupe placebo + trastuzumab + capécitabine. Des différences similaires ont été observées pour l'exposition au trastuzumab et à la capécitabine.

Les critères d'évaluation secondaires ont été évalués chez tous les patients randomisés (N = 612) et comprenaient la survie globale (SG), la SSP parmi les patients avec antécédents ou présence de métastases cérébrales (SSP<sub>MC</sub>) et le taux de réponses objectives (TRO) confirmées.

Les résultats relatifs à l'efficacité sont résumés dans le tableau 5 et sur les figures 1 à 3.

Les résultats obtenus pour le critère d'évaluation primaire et les principaux critères secondaires ont été cohérents dans les différents sous-groupes prédéfinis : statut des récepteurs hormonaux, présence ou antécédents de métastases cérébrales, indice de performance ECOG et région. La SSP déterminée par l'investigateur a été cohérente par rapport à la SSP évaluée par le comité indépendant (BICR).

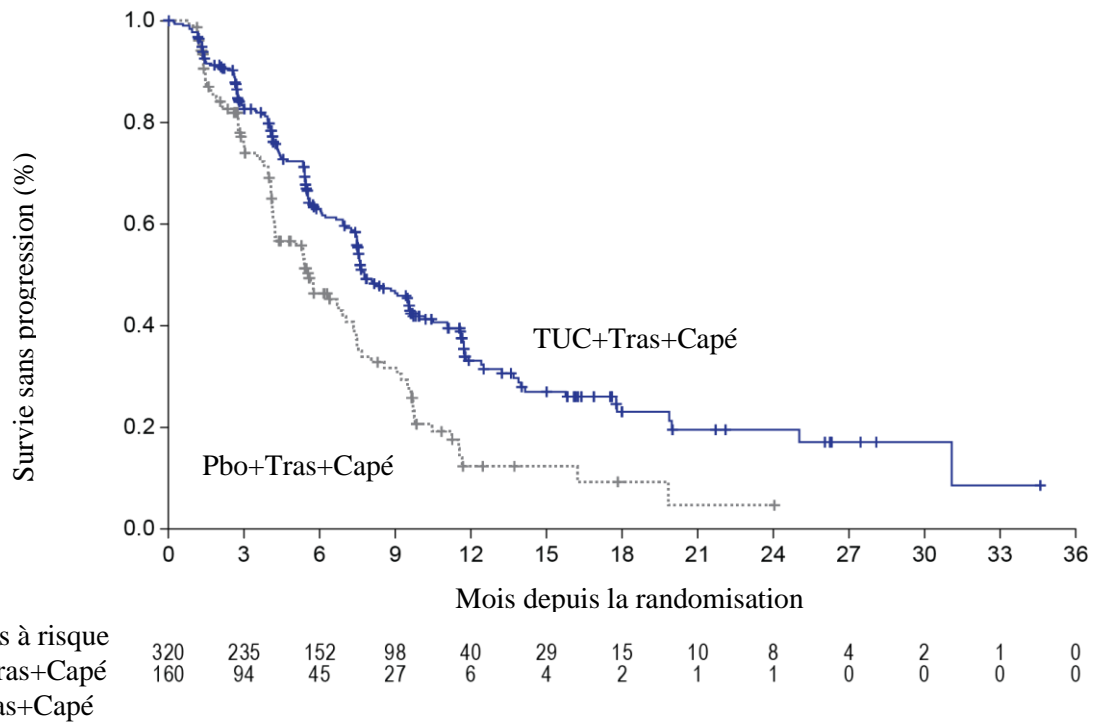
**Tableau 5 : données d'efficacité issues de l'étude HER2CLIMB**

	<b>Tucatinib + trastuzumab + capécitabine</b>	<b>Placebo + trastuzumab + capécitabine</b>
<b>SSP<sup>1</sup></b>	<b>N = 320</b>	<b>N = 160</b>
Nombre d'événements (%)	178 (56)	97 (61)
Hazard ratio (IC à 95 %) <sup>2</sup>	0,54 (0,42 ; 0,71)	
Valeur de p <sup>3</sup>	< 0,00001	
Médiane (mois) (IC à 95 %)	7,8 (7,5 ; 9,6)	5,6 (4,2 ; 7,1)
<b>SG</b>	<b>N = 410</b>	<b>N = 202</b>
Nombre de décès, n (%)	130 (32)	85 (42)
Hazard ratio (IC à 95 %) <sup>2</sup>	0,66 (0,50 ; 0,87)	
Valeur de p <sup>3</sup>	0,00480	
SG médiane, mois (IC à 95 %)	21,9 (18,3 ; 31,0)	17,4 (13,6 ; 19,9)
<b>SSP<sub>MC</sub><sup>4</sup></b>	<b>N = 198</b>	<b>N = 93</b>
Nombre d'événements (%)	106 (53,5)	51 (54,8)
Hazard ratio (IC à 95 %) <sup>2</sup>	0,48 (0,34 ; 0,69)	
Valeur de p <sup>3</sup>	< 0,00001	
Médiane (mois) (IC à 95 %)	7,6 (6,2 ; 9,5)	5,4 (4,1 ; 5,7)
<b>TRO confirmé chez les patients présentant une maladie mesurable</b>	<b>N = 340</b>	<b>N = 171</b>
TRO (IC à 95 %) <sup>5</sup>	40,6 (35,3 ; 46,0)	22,8 (16,7 ; 29,8)
Valeur de p <sup>6</sup>	0,00008	
RC (%)	3 (0,9)	2 (1,2)
RP (%)	135 (39,7)	37 (21,6)
<b>DDR</b>		
DDR médiane en mois (IC à 95 %) <sup>7</sup>	8,3 (6,2 ; 9,7)	6,3 (5,8 ; 8,9)

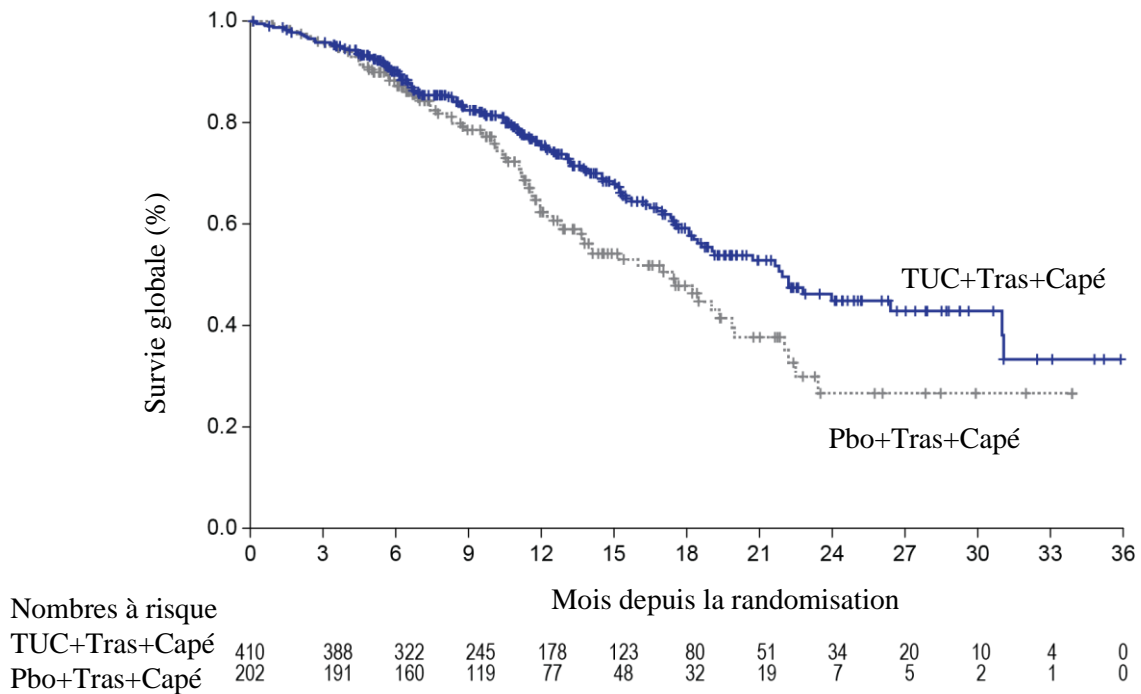
BICR = Blinded Independent Central Review (évaluation centralisée, indépendante, en aveugle) ; IC = intervalle de confiance ; SSP = survie sans progression ; SG = survie globale ; TRO = taux de réponses objectives ; RC = réponse complète ; RP = réponse partielle ; DDR = durée de réponse.

1. L'analyse primaire de la SSP a été réalisée chez les 480 premiers patients randomisés. SSP basée sur les analyses de Kaplan-Meier.
2. Le hazard ratio et les intervalles de confiance à 95 % sont basés sur le modèle de régression de Cox stratifié à risques proportionnels avec contrôle des facteurs de stratification (présence ou antécédents de métastases cérébrales, indice de performance ECOG [Eastern Cooperative Oncology Group] et région du monde)
3. Valeur de p bilatérale basée sur la procédure de re-randomisation avec contrôle des facteurs de stratification
4. L'analyse inclut les patients avec antécédents ou présence de métastases cérébrales parenchymateuses à l'inclusion, y compris les lésions cibles et non-cibles. Elle n'inclut pas les patients présentant uniquement des lésions durales.
5. Intervalle de confiance exact bilatéral à 95 %, calculé à l'aide de la méthode de Clopper-Pearson
6. Test de Cochran-Mantel-Haenszel pour le contrôle des facteurs de stratification (présence ou antécédents de métastases cérébrales, indice de performance ECOG [Eastern Cooperative Oncology Group] et région du monde)
7. Calculée à l'aide de la méthode de transformation log-log complémentaire

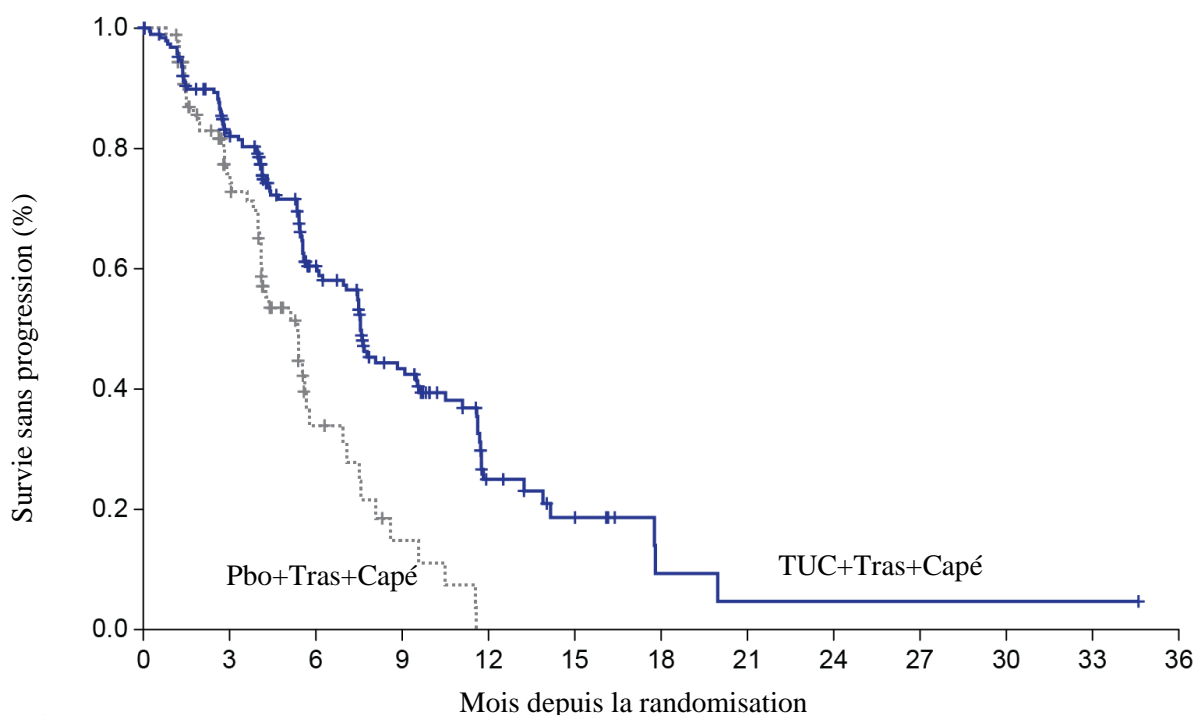
**Figure 1 : courbes de Kaplan-Meier pour la survie sans progression (évaluation BICR)**



**Figure 2 : courbes de Kaplan-Meier pour la survie globale**



**Figure 3 : courbes de Kaplan-Meier pour la survie sans progression (évaluation BICR) chez les patients présentant des métastases cérébrales**



Nombres à risque

TUC+Tras+Capé	198	144	78	45	14	8	2	1	1	1	1	1	0
Pbo+Tras+Capé	93	49	12	4	0	0	0	0	0	0	0	0	0

### Population pédiatrique

L'Agence européenne des médicaments a accordé une dérogation à l'obligation de soumettre les résultats d'études réalisées avec TUKYSA dans tous les sous-groupes de la population pédiatrique dans le cadre des tumeurs mammaires malignes (voir rubrique 4.2 pour les informations concernant l'usage pédiatrique).

### **5.2 Propriétés pharmacocinétiques**

L'exposition plasmatique au tucatinib ( $ASC_{inf}$  et  $C_{max}$ ) a montré des augmentations proportionnelles à la dose à des doses orales allant de 50 à 300 mg (0,17 à 1 fois la dose recommandée). Le tucatinib a présenté une accumulation d'un facteur 1,7 s'agissant de l'ASC et d'un facteur 1,5 s'agissant de la  $C_{max}$  après administration de 300 mg de tucatinib deux fois par jour pendant 14 jours. Le délai d'obtention de l'état d'équilibre a été d'environ 4 jours.

### Absorption

Après administration d'une dose orale unique de 300 mg de tucatinib, le délai médian d'obtention de la concentration plasmatique maximale a été d'environ 2,0 heures (intervalle : 1,0 à 4,0 heures).

### *Effets des aliments*

Après administration d'une dose unique de tucatinib chez 11 sujets ayant pris un repas à forte teneur lipidique (environ 58 % de lipides, 26 % de glucides et 16 % de protéines), l' $ASC_{inf}$  moyenne a augmenté d'un facteur 1,5, le  $t_{max}$  est passé de 1,5 heure à 4,0 heures et la  $C_{max}$  est restée inchangée. Les effets des aliments sur la pharmacocinétique du tucatinib n'ont pas été cliniquement significatifs ; le tucatinib peut donc être administré indifféremment avec ou sans aliments.



## Distribution

Le volume de distribution apparent du tucatinib a été d'environ 1 670 L chez les sujets sains après administration d'une dose unique de 300 mg. Le taux de liaison avec les protéines plasmatiques a été de 97,1 % aux concentrations cliniquement pertinentes.

## Biotransformation

Le tucatinib est métabolisé principalement par le CYP2C8 et, dans une moindre mesure, via le CYP3A et l'aldéhyde oxydase.

### *Études d'interactions médicamenteuses in vitro*

Le tucatinib est un substrat du CYP2C8 et du CYP3A.

Le tucatinib est un inhibiteur réversible du CYP2C8 et du CYP3A et un inhibiteur du CYP3A dépendant du temps, aux concentrations cliniquement pertinentes.

Le tucatinib est peu susceptible d'inhiber le CYP1A2, le CYP2B6, le CYP2C9, le CYP2C19, le CYP2D6 et l'UGT1A1 aux concentrations cliniquement pertinentes.

Le tucatinib est un substrat de la P-gp et de la BCRP. Le tucatinib n'est pas un substrat des transporteurs OAT1, OAT3, OCT1, OCT2, OATP1B1, OATP1B3, MATE1, MATE2-K et BSEP.

Le tucatinib inhibe le transport de la metformine médié par MATE1/MATE2-K et le transport de la créatinine médié par OCT2/MATE1. L'augmentation de la créatinine sérique observée dans les études cliniques menées avec le tucatinib est due à l'inhibition de la sécrétion tubulaire de la créatinine via les protéines OCT2 et MATE1.

## Élimination

Après administration d'une dose orale unique de 300 mg, le tucatinib est éliminé du plasma avec une demi-vie moyenne géométrique d'environ 8,5 heures et une clairance apparente de 148 L/h chez les sujets sains.

### *Excrétion*

Le tucatinib est majoritairement éliminé par voie hépatobiliaire et ne fait pas l'objet d'une élimination rénale appréciable. Après administration d'une dose orale unique de 300 mg de <sup>14</sup>C-tucatinib, environ 85,8 % de la dose radiomarquée totale ont été retrouvés dans les selles (15,9 % de la dose administrée sous forme de tucatinib inchangé) et 4,1 % dans les urines, avec une récupération totale globale de 89,9 % dans les 312 heures après administration. Dans le plasma, environ 75,6 % de la radioactivité plasmatique ont été retrouvés sous forme inchangée, 19 % ont été imputés aux métabolites identifiés et 5 % environ n'ont pu être imputés.

## Populations particulières

D'après l'analyse pharmacocinétique de population en fonction des caractéristiques démographiques, l'âge (< 65 ans [N = 211] ; ≥ 65 ans [N = 27]), l'albumine (25,0 à 52,0 g/L), la clairance de la créatinine (ClCr de 60 à 89 mL/min [N = 89] ; ClCr de 30 à 59 mL/min [N = 5]), le poids (40,7 à 138,0 kg) et l'origine ethnique (blancs [N = 168], noirs [N = 53] ou asiatiques [N = 10]) n'ont pas eu d'effet cliniquement significatif sur l'exposition au tucatinib. Aucune donnée n'est disponible concernant les sujets atteints d'insuffisance rénale sévère.

### *Insuffisance rénale*

La pharmacocinétique du tucatinib n'a pas été évaluée dans le cadre d'une étude dédiée spécifiquement à l'insuffisance rénale.

### *Insuffisance hépatique*

L'insuffisance hépatique légère (Child-Pugh A) et modérée (Child-Pugh B) n'a eu aucun effet cliniquement pertinent sur l'exposition au tucatinib. L'ASC<sub>inf</sub> du tucatinib a augmenté d'un facteur 1,6 chez les sujets atteints d'insuffisance hépatique sévère (Child-Pugh C) par comparaison avec les sujets

présentant une fonction hépatique normale. Aucune donnée n'est disponible concernant les patients atteints de cancer du sein et présentant une insuffisance hépatique sévère.

### **5.3 Données de sécurité préclinique**

Aucune étude de cancérogenèse n'a été réalisée avec le tucatinib.  
Le tucatinib n'était pas clastogène ou mutagène lors de la batterie standard de tests de génotoxicité.

Lors des études de toxicologie en administration répétée chez le rat, une diminution des corps jaunes/ kystes du corps jaune, une augmentation des cellules interstitielles de l'ovaire, une atrophie de l'utérus et une mucification du vagin ont été observés à des doses de  $\geq 6$  mg/kg/jour administrées deux fois par jour, équivalant à 0,09 fois l'exposition humaine sur la base de l'ASC<sub>0-12</sub> à la dose recommandée. Aucun effet histologique n'a été observé au niveau de l'appareil reproducteur des mâles ou des femelles chez le singe cynomolgus ni au niveau de l'appareil reproducteur des mâles chez le rat à des doses conduisant à des niveaux d'exposition allant jusqu'à 8 fois (chez le singe) ou 13 fois (chez le rat) l'exposition humaine atteinte à la dose recommandée sur la base de l'ASC<sub>0-12</sub>.

Des études sur le développement embryo-fœtal ont été réalisées chez le lapin et le rat. Chez les lapines gravides, une augmentation des résorptions, une diminution du pourcentage de fœtus vivants et des malformations squelettiques, viscérales et externes ont été observées chez les fœtus à  $\geq 90$  mg/kg/jour ; à cette dose, l'exposition maternelle est à peu près équivalente à l'exposition humaine atteinte à la dose recommandée sur la base de l'ASC. Chez les rates gravides, des diminutions du poids maternel et de la prise de poids ont été observées à des doses de  $\geq 90$  mg/kg/jour. Une diminution du poids et un retard d'ossification ont été observés chez le fœtus à  $\geq 120$  mg/kg/jour ; à cette dose, l'exposition maternelle est environ 6 fois supérieure à l'exposition humaine atteinte à la dose recommandée sur la base de l'ASC.

## **6. DONNÉES PHARMACEUTIQUES**

### **6.1 Liste des excipients**

#### Noyau du comprimé

Copovidone (E1208)  
Crospovidone (E1202)  
Chlorure de sodium  
Chlorure de potassium (E508)  
Hydrogénocarbonate de sodium (E500)  
Silice colloïdale anhydre (E551)  
Stéarate de magnésium  
Cellulose microcristalline

#### Pelliculage

Alcool polyvinylique (E1203)  
Dioxyde de titane (E171)  
Macrogol 4000 (E1521)  
Talc (E553b)  
Oxyde de fer jaune (E172)

### **6.2 Incompatibilités**

Sans objet.

### **6.3 Durée de conservation**

2 ans.

### **6.4 Précautions particulières de conservation**

Ce médicament ne nécessite pas de précautions particulières de conservation.

### **6.5 Nature et contenu de l'emballage extérieur**

Plaquette en oPA/alu/PVC soudée sur une feuille d'aluminium.

#### TUKYSA 50 mg comprimés pelliculés

Chaque boîte contient 88 comprimés pelliculés (11 plaquettes contenant chacune 8 comprimés).

#### TUKYSA 150 mg comprimés pelliculés

Chaque boîte contient 84 comprimés pelliculés (21 plaquettes contenant chacune 4 comprimés).

Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées

### **6.6 Précautions particulières d'élimination**

Tout médicament non utilisé ou déchet doit être éliminé conformément à la réglementation en vigueur.

## **7. TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ**

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

## **8. NUMÉRO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ**

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

## **9. DATE DE PREMIÈRE AUTORISATION/DE RENOUVELLEMENT DE L'AUTORISATION**

11 février 2021

## **10. DATE DE MISE À JOUR DU TEXTE**

Des informations détaillées sur ce médicament sont disponibles sur le site internet de l'Agence européenne des médicaments <http://www.ema.europa.eu>.

## **ANNEXE II**

- A. FABRICANT(S) RESPONSABLE(S) DE LA LIBÉRATION DES LOTS**
- B. CONDITIONS OU RESTRICTIONS DE DÉLIVRANCE ET D'UTILISATION**
- C. AUTRES CONDITIONS ET OBLIGATIONS DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ**
- D. CONDITIONS OU RESTRICTIONS EN VUE D'UNE UTILISATION SÛRE ET EFFICACE DU MÉDICAMENT**

## A. FABRICANT RESPONSABLE DE LA LIBÉRATION DES LOTS

Nom et adresse du fabricant responsable de la libération des lots

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

## B. CONDITIONS OU RESTRICTIONS DE DÉLIVRANCE ET D'UTILISATION

Médicament soumis à prescription médicale restreinte (voir annexe I: Résumé des Caractéristiques du Produit, rubrique 4.2).

## C. AUTRES CONDITIONS ET OBLIGATIONS DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

### • Rapports périodiques actualisés de sécurité (PSURs)

Les exigences relatives à la soumission des PSURs pour ce médicament sont définies dans la liste des dates de référence pour l'Union (liste EURD) prévue à l'article 107 quater, paragraphe 7, de la directive 2001/83/CE et ses actualisations publiées sur le portail web européen des médicaments.

## D. CONDITIONS OU RESTRICTIONS EN VUE D'UNE UTILISATION SÛRE ET EFFICACE DU MÉDICAMENT

### • Plan de gestion des risques (PGR)

Le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché réalise les activités de pharmacovigilance et interventions requises décrites dans le PGR adopté et présenté dans le Module 1.8.2 de l'autorisation de mise sur le marché, ainsi que toutes actualisations ultérieures adoptées du PGR.

De plus, un PGR actualisé doit être soumis :

- à la demande de l'Agence européenne des médicaments ;
- dès lors que le système de gestion des risques est modifié, notamment en cas de réception de nouvelles informations pouvant entraîner un changement significatif du profil bénéfice/risque, ou lorsqu'une étape importante (pharmacovigilance ou réduction du risque) est franchie.

### • Obligation de mise en place de mesures post-autorisation

Le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché met en œuvre, selon le calendrier indiqué, les mesures ci-après :

Description	Date
Étude d'efficacité post-autorisation (PAES) : Afin de mieux déterminer l'efficacité du tucatinib en association avec le trastuzumab et la capécitabine pour le traitement des patients adultes atteints de cancer du sein HER2 positif localement avancé ou métastatique ayant reçu précédemment au moins 2 traitements anti-HER2, le titulaire de l'autorisation de	30 juin 2023

mise sur le marché doit soumettre les résultats de l'analyse finale de l'étude HER2CLIMB concernant la survie globale et la survie sans progression.	
--	--

**ANNEXE III**  
**ÉTIQUETAGE ET NOTICE**

## **A. ÉTIQUETAGE**



**MENTIONS DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTÉRIEUR**

**BOÎTE**

**1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT**

TUKYSA 50 mg comprimés pelliculés  
tucatinib

**2. COMPOSITION EN SUBSTANCE ACTIVE**

Chaque comprimé pelliculé contient 50 mg de tucatinib.

**3. LISTE DES EXCIPIENTS**

Contient du sodium et du potassium. Lire la notice avant utilisation.

**4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU**

Comprimés pelliculés

88 comprimés pelliculés.

**5. MODE ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION**

Lire la notice avant utilisation.  
Voie orale.

**6. MISE EN GARDE SPÉCIALE INDIQUANT QUE LE MÉDICAMENT DOIT ÊTRE CONSERVÉ HORS DE VUE ET DE PORTÉE DES ENFANTS**

Tenir hors de la vue et de la portée des enfants.

**7. AUTRE(S) MISE(S) EN GARDE SPÉCIALE(S), SI NÉCESSAIRE**

**8. DATE DE PÉREMPTION**

EXP

**9. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES DE CONSERVATION**

Ce médicament ne nécessite pas de précautions particulières de conservation.

**10. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES D'ÉLIMINATION DES MÉDICAMENTS NON UTILISÉS OU DES DÉCHETS PROVENANT DE CES MÉDICAMENTS S'IL Y A LIEU**

**11. NOM ET ADRESSE DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ**

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

**12. NUMÉRO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ**

EU/1/20/1526/001

**13. NUMÉRO DU LOT**

Lot

**14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DÉLIVRANCE**

**15. INDICATIONS D'UTILISATION**

**16. INFORMATIONS EN BRAILLE**

TUKYSA 50 mg

**17. IDENTIFIANT UNIQUE – CODE-BARRES 2D**

code-barres 2D portant l'identifiant unique inclus.

**18. IDENTIFIANT UNIQUE – DONNÉES LISIBLES PAR LES HUMAINS**

PC  
SN  
NN

**MENTIONS MINIMALES DEVANT FIGURER SUR LES PLAQUETTES OU LES FILMS  
THERMOSOUDES**

**PLAQUETTE**

**1. DENOMINATION DU MEDICAMENT**

TUKYSA 50 mg comprimés  
tucatinib

**2. NOM DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ**

Seagen B.V.

**3. DATE DE PEREMPTION**

EXP

**4. NUMÉRO DU LOT**

Lot

**5. AUTRE**

**MENTIONS DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTÉRIEUR**

**BOÎTE**

**1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT**

TUKYSA 150 mg comprimés pelliculés  
tucatinib

**2. COMPOSITION EN SUBSTANCE ACTIVE**

Chaque comprimé pelliculé contient 150 mg de tucatinib.

**3. LISTE DES EXCIPIENTS**

Contient du sodium et du potassium. Lire la notice avant utilisation.

**4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU**

Comprimés pelliculés

84 comprimés pelliculés.

**5. MODE ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION**

Lire la notice avant utilisation.  
Voie orale.

**6. MISE EN GARDE SPÉCIALE INDIQUANT QUE LE MÉDICAMENT DOIT ÊTRE CONSERVÉ HORS DE VUE ET DE PORTÉE DES ENFANTS**

Tenir hors de la vue et de la portée des enfants.

**7. AUTRE(S) MISE(S) EN GARDE SPÉCIALE(S), SI NÉCESSAIRE**

**8. DATE DE PÉREMPTION**

EXP

**9. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES DE CONSERVATION**

Ce médicament ne nécessite pas de précautions particulières de conservation.

**10. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES D'ÉLIMINATION DES MÉDICAMENTS NON UTILISÉS OU DES DÉCHETS PROVENANT DE CES MÉDICAMENTS S'IL Y A LIEU**

**11. NOM ET ADRESSE DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ**

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

**12. NUMÉRO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ**

EU/1/20/1526/002

**13. NUMÉRO DU LOT**

Lot

**14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DÉLIVRANCE**

**15. INDICATIONS D'UTILISATION**

**16. INFORMATIONS EN BRAILLE**

TUKYSA 150 mg

**17. IDENTIFIANT UNIQUE – CODE-BARRES 2D**

code-barres 2D portant l'identifiant unique inclus.

**18. IDENTIFIANT UNIQUE – DONNÉES LISIBLES PAR LES HUMAINS**

PC  
SN  
NN

**MENTIONS MINIMALES DEVANT FIGURER SUR LES PLAQUETTES OU LES FILMS  
THERMOSOUDES**

**PLAQUETTE**

**1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT**

TUKYSA 150 mg comprimés  
tucatinib

**2. NOM DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ**

Seagen B.V.

**3. DATE DE PÉREMPTION**

EXP

**4. NUMÉRO DU LOT**

Lot

**5. AUTRE**

**B. NOTICE**

## Notice : Information du patient

### TUKYSA 50 mg comprimés pelliculés TUKYSA 150 mg comprimés pelliculés tucatinib

▼ Ce médicament fait l'objet d'une surveillance supplémentaire qui permettra l'identification rapide de nouvelles informations relatives à la sécurité. Vous pouvez y contribuer en signalant tout effet indésirable que vous observez. Voir en fin de rubrique 4 comment déclarer les effets indésirables.

**Veillez lire attentivement cette notice avant de prendre ce médicament car elle contient des informations importantes pour vous.**

- Gardez cette notice. Vous pourriez avoir besoin de la relire.
- Si vous avez d'autres questions, interrogez votre médecin ou votre pharmacien.
- Ce médicament vous a été personnellement prescrit. Ne le donnez pas à d'autres personnes. Il pourrait leur être nocif, même si les signes de leur maladie sont identiques aux vôtres.
- Si vous ressentez un quelconque effet indésirable, parlez-en à votre médecin ou votre pharmacien. Ceci s'applique aussi à tout effet indésirable qui ne serait pas mentionné dans cette notice. Voir rubrique 4.

#### Que contient cette notice ?

1. Qu'est-ce que TUKYSA et dans quels cas est-il utilisé
2. Quelles sont les informations à connaître avant de prendre TUKYSA
3. Comment prendre TUKYSA
4. Quels sont les effets indésirables éventuels ?
5. Comment conserver TUKYSA
6. Contenu de l'emballage et autres informations

#### 1. Qu'est-ce que TUKYSA et dans quels cas est-il utilisé

##### Qu'est-ce que TUKYSA ?

TUKYSA est un médicament pour le cancer du sein. Il contient une substance active appelée tucatinib et appartient à un groupe de médicaments appelés inhibiteurs de protéines kinases, lesquels empêchent le développement de certains types de cellules cancéreuses dans le corps.

##### Dans quels cas TUKYSA est-il utilisé ?

TUKYSA est utilisé chez les adultes présentant un cancer du sein qui :

- présente un récepteur (cible) sur les cellules cancéreuses appelé récepteur 2 du facteur de croissance épidermique humain (cancer du sein HER2 positif) ;
- s'est étendu au-delà de la tumeur d'origine ou s'est propagé à d'autres organes tels que le cerveau ou qui ne peut pas être retiré chirurgicalement ;
- a déjà été traité précédemment à l'aide de certains autres traitements contre le cancer du sein.

TUKYSA doit être pris avec deux autres médicaments contre le cancer appelés **trastuzumab** et **capécitabine**. Des notices distinctes sont disponibles pour ces médicaments. **Demandez à votre médecin** de vous en parler.



## **Comment TUKYSA agit-il ?**

TUKYSA agit en bloquant les récepteurs HER2 sur les cellules cancéreuses. Le récepteur HER2 produit des signaux qui peuvent aider le cancer à se développer et son blocage peut ainsi ralentir ou interrompre le développement des cellules cancéreuses ou peut les détruire.

## **2. Quelles sont les informations à connaître avant de prendre TUKYSA**

### **Ne prenez jamais TUKYSA**

- si vous êtes allergique au tucatinib ou à l'un des autres composants contenus dans ce médicament (mentionnés dans la rubrique 6).

### **Avertissements et précautions**

- Adressez-vous à votre médecin avant de prendre TUKYSA si vous avez des problèmes de foie. Durant votre traitement, votre médecin vous prescrira des analyses afin de vérifier que votre foie fonctionne correctement.
- TUKYSA peut provoquer une diarrhée sévère. Contactez immédiatement votre médecin dès le premier signe de diarrhée (selles molles) et en cas de diarrhée persistante s'accompagnant de nausées et/ou de vomissements.
- TUKYSA pourrait être nocif pour l'enfant à naître lorsqu'il est pris par une femme enceinte. Adressez-vous à votre médecin avant de prendre TUKYSA si vous pensez être enceinte ou planifiez une grossesse. Voir la rubrique « Grossesse et allaitement » ci-dessous.

### **Enfants et adolescents**

TUKYSA ne doit pas être utilisé chez les enfants âgés de moins de 18 ans. La sécurité de TUKYSA et son efficacité n'ont pas été étudiées dans cette classe d'âge.

### **Autres médicaments et TUKYSA**

**Informez votre médecin ou pharmacien si vous prenez, avez récemment pris ou pourriez prendre tout autre médicament.**

Certains médicaments pourraient interférer avec l'action de TUKYSA ou, inversement, TUKYSA pourrait interférer avec leur action. Les médicaments concernés incluent certains médicaments des groupes suivants :

- millepertuis – produit à base de plante utilisé pour traiter la dépression
- itraconazole, kétoconazole, voriconazole, posaconazole – utilisés pour traiter des infections fongiques
- rifampicine – utilisée pour traiter des infections bactériennes
- darunavir, saquinavir, tipranavir – utilisés pour traiter le VIH
- phénytoïne, carbamazépine – utilisées pour traiter l'épilepsie ou une affection douloureuse du visage appelée névralgie du trijumeau ou pour contrôler un grave trouble de l'humeur lorsque les autres médicaments ne fonctionnent pas
- buspirone – utilisée pour certains problèmes de santé mentale
- sirolimus, tacrolimus – utilisés pour contrôler la réponse immunitaire du corps après une greffe
- digoxine – utilisée pour traiter des problèmes cardiaques
- lomitapide, lovastatine – utilisés pour traiter les taux de cholestérol anormaux
- alfentanil – utilisé pour soulager la douleur
- avanafil, vardenafil – utilisés pour traiter la dysfonction érectile
- darifénacine – utilisé pour traiter l'incontinence urinaire
- midazolam, triazolam – utilisés pour traiter les crises d'épilepsie, les troubles anxieux, la panique, l'agitation et les insomnies

- répaglinide – utilisé pour traiter le diabète de type 2
- ébastine – un antihistaminique utilisé pour traiter la rhinite et la rhino-conjonctivite allergique saisonnière et per-annuelle
- évérolimus, ibrutinib – utilisés pour traiter certains cancers
- naloxégol – utilisé pour traiter la constipation

### Grossesse et allaitement

TUKYSA peut avoir des effets nocifs sur l'enfant à naître lorsqu'il est pris par une femme enceinte. Votre médecin vous demandera de faire un test de grossesse avant de commencer à prendre TUKYSA.

- Si vous **êtes enceinte, pensez être enceinte** ou **planifiez une grossesse, demandez conseil à votre médecin** avant de prendre ce médicament. Le médecin évaluera les bénéfices potentiels du traitement pour vous en regard des risques pour l'enfant à naître.
- **Utilisez une méthode de contraception fiable** afin d'éviter toute grossesse pendant votre traitement par TUKYSA et pendant au moins une semaine après la dernière dose.
- **Si vous êtes un homme et que vous avez une partenaire en âge de procréer, utilisez une méthode de contraception fiable** afin d'éviter toute grossesse pendant votre traitement par TUKYSA et pendant au moins une semaine après la dernière dose.
- Si vous **devenez enceinte** pendant le traitement par TUKYSA, **informez-en votre médecin**. Le médecin évaluera les bénéfices potentiels de la poursuite du traitement pour vous et les risques pour l'enfant à naître.

On ne sait pas si TUKYSA passe dans le lait maternel.

- Si vous **allaitez** ou **prévoyez d'allaiter, demandez conseil à votre médecin** avant de prendre ce médicament. Vous ne devez pas allaiter pendant le traitement par TUKYSA et jusqu'à 1 semaine minimum après la dernière dose. Adressez-vous à votre médecin pour discuter de la meilleure façon de nourrir votre enfant durant le traitement.

**Demandez conseil à votre médecin ou pharmacien** avant de prendre TUKYSA si vous avez la moindre question.

### Conduite de véhicules et utilisation de machines

TUKYSA ne devrait pas altérer votre aptitude à conduire des véhicules ou à utiliser des machines. Cependant, votre responsabilité est de déterminer si vous êtes en capacité de conduire un véhicule motorisé ou d'effectuer d'autres tâches nécessitant une concentration importante.

### TUKYSA contient du sodium et du potassium

Ce médicament contient 55,3 mg de sodium (composant principal du sel de cuisine/table) par dose de 300 mg. Cela équivaut à 2,75 % de l'apport alimentaire quotidien maximal recommandé de sodium pour un adulte.

Ce médicament contient 60,6 mg de potassium par dose de 300 mg. À prendre en compte chez les patients insuffisants rénaux ou chez les patients contrôlant leur apport alimentaire en potassium.

## 3. Comment prendre TUKYSA

Veillez à toujours prendre ce médicament en suivant exactement les indications de votre médecin ou pharmacien. Vérifiez auprès de votre médecin ou pharmacien en cas de doute.

### Posologie

La dose recommandée est de 300 mg (deux comprimés de 150 mg) deux fois par jour par voie orale.

Votre médecin pourra modifier votre dose de TUKYSA si vous ressentez certains effets indésirables. Pour que votre dose puisse être réduite, votre médecin pourra vous prescrire des comprimés de 50 mg.

### **Mode d'administration**

TUKYSA peut être pris indifféremment au cours ou en dehors des repas.

- Avalez les comprimés entiers, l'un après l'autre.
- Prenez chaque dose à 12 heures d'intervalle environ, à heure fixe tous les jours.
- Ne mâchez pas et n'écrasez pas les comprimés.
- Si vous vomissez après avoir pris TUKYSA, ne prenez pas de dose supplémentaire ; contentez-vous de prendre la dose suivante à l'heure habituelle.

### **Si vous avez pris plus de TUKYSA que vous n'auriez dû**

Informez-en immédiatement un médecin ou un pharmacien. Si possible, montrez-leur l'emballage.

### **Si vous oubliez de prendre TUKYSA**

**Ne prenez pas de dose double** pour compenser la dose que vous avez oublié de prendre. Contentez-vous de prendre la dose suivante à l'heure habituelle.

### **Si vous arrêtez de prendre TUKYSA**

TUKYSA est un traitement au long cours et vous devez le prendre en continu. **N'arrêtez pas de prendre TUKYSA** sans en avoir parlé avec votre médecin.

### **Pendant le traitement par TUKYSA**

- Selon les effets indésirables que vous ressentez, votre médecin pourra recommander de diminuer votre dose ou de suspendre temporairement votre traitement.
- Par ailleurs, votre médecin contrôlera le fonctionnement de votre foie pendant le traitement par TUKYSA.

## **4. Quels sont les effets indésirables éventuels ?**

Comme tous les médicaments, ce médicament peut provoquer des effets indésirables, mais ils ne surviennent pas systématiquement chez tout le monde. Les effets indésirables suivants peuvent survenir avec ce médicament.

**Très fréquent** (pouvant toucher plus de 1 personne sur 10) :

- diarrhée ;
- envie de vomir (nausées) ;
- vomissements ;
- plaies buccales, inflammation au niveau de la bouche, aphtes ;
- problèmes de foie, pouvant entraîner des démangeaisons, une coloration jaune des yeux et de la peau, des urines sombres et une douleur ou une gêne en haut à droite du ventre ;
- éruption cutanée ;
- douleurs articulaires ;
- perte de poids ;
- saignement de nez.

**Prévenez votre médecin ou votre pharmacien** si vous remarquez un quelconque effet indésirable.

### **Déclaration des effets secondaires**

Si vous ressentez un quelconque effet indésirable, parlez-en à votre médecin ou votre pharmacien. Ceci s'applique aussi à tout effet indésirable qui ne serait pas mentionné dans cette notice. Vous pouvez également déclarer les effets indésirables directement via le système national de déclaration décrit en [Annexe V](#). En signalant les effets indésirables, vous contribuez à fournir davantage d'informations sur la sécurité du médicament.

## 5. Comment conserver TUKYSA

Tenir ce médicament hors de la vue et de la portée des enfants.

N'utilisez pas ce médicament après la date de péremption indiquée sur la plaquette et l'emballage. La date de péremption fait référence au dernier jour de ce mois.

Ce médicament ne nécessite pas de précautions particulières de conservation.

Ne jetez aucun médicament au tout-à-l'égout ou avec les ordures ménagères. Demandez à votre pharmacien d'éliminer les médicaments que vous n'utilisez plus. Ces mesures contribueront à protéger l'environnement.

## 6. Contenu de l'emballage et autres informations

### Ce que contient TUKYSA

La **substance active** est le tucatinib. Chaque comprimé pelliculé contient soit 50 mg, soit 150 mg de tucatinib.

Les autres composants sont :

- Noyau du comprimé : copovidone, crospovidone, chlorure de sodium, chlorure de potassium, hydrogénocarbonate de sodium, silice colloïdale anhydre, stéarate de magnésium, cellulose microcristalline (voir « TUKYSA contient du sodium et du potassium » dans la rubrique 2).
- Pelliculage : alcool polyvinylique, dioxyde de titane, macrogol, talc, oxyde de fer jaune.

### Comment se présente TUKYSA et contenu de l'emballage extérieur

Les comprimés pelliculés (comprimés) de TUKYSA 50 mg sont ronds, jaunes, et portent l'inscription « TUC » marquée en creux sur une face et « 50 » sur l'autre face.

Les comprimés pelliculés (comprimés) de TUKYSA 150 mg sont de forme ovale, jaunes, et portent l'inscription « TUC » marquée en creux sur une face et « 150 » sur l'autre face.

TUKYSA est fourni dans des plaquettes en aluminium. Chaque boîte contient :

TUKYSA 50 mg comprimés pelliculés

- 88 comprimés (11 plaquettes contenant chacune 8 comprimés).

TUKYSA 150 mg comprimés pelliculés

- 84 comprimés (21 plaquettes contenant chacune 4 comprimés).

Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

### Titulaire de l'Autorisation de mise sur le marché et fabricant

Seagen B.V.

Evert van de Beekstraat 1-104

1118CL Schiphol

Pays-Bas

Pour toute information complémentaire concernant ce médicament, veuillez prendre contact avec le représentant local du titulaire de l'autorisation de mise sur le marché :

**België/Belgique/Belgien**

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

**България**

Swixx Biopharma EOOD  
Тел.: +359 2 4942 480

**Česká republika**

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

**Danmark**

Seagen Denmark ApS  
Tlf: +45 89 88 83 53

**Deutschland**

Seagen Germany GmbH  
Tel: +49 893 803 6915

**Eesti**

Swixx Biopharma OÜ  
Tel: +372 640 1030

**Ελλάδα**

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

**España**

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

**France**

Seagen France SAS  
Tél: +33 184 88 80 69

**Hrvatska**

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

**Ireland**

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

**Ísland**

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

**Italia**

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

**Lietuva**

Swixx Biopharma UAB  
Tel: +370 5 236 9140

**Luxembourg/Luxemburg**

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

**Magyarország**

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

**Malta**

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

**Nederland**

Seagen B.V.  
Tel: +31 202 419041

**Norge**

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

**Österreich**

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

**Polska**

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

**Portugal**

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

**România**

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

**Slovenija**

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

**Slovenská republika**

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

**Suomi/Finland**

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

**Κύπρος**

Genesis Pharma (Cyprus) Ltd

Τηλ: +357 22 765715

**Latvija**

Swixx Biopharma SIA

Tel: +371 6 6164 750

**Sverige**

Seagen B.V. (Nederländerna)

Tel: (+46) 108 885 437

**United Kingdom (Northern Ireland)**

Seagen B.V. (Netherlands)

Tel: +44 330 818 0490

**La dernière date à laquelle cette notice a été révisée est**

Des informations détaillées sur ce médicament sont disponibles sur le site internet de l'Agence européenne des médicaments :

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

**ANNEXE IV**

**CONCLUSIONS SCIENTIFIQUES ET MOTIFS DE LA MODIFICATION DES TERMES DES  
AUTORISATIONS DE MISE SUR LE MARCHÉ**

## **Conclusions scientifiques**

Compte tenu du rapport d'évaluation du PRAC sur les PSUR concernant le tucatinib, les conclusions scientifiques du CHMP sont les suivantes :

Au vu des données disponibles concernant les nausées et les vomissements issues des essais cliniques et des déclarations spontanées, le PRAC considère qu'une prise en charge médicale doit être rapidement instaurée en cas de diarrhée modérée persistante s'accompagnant de nausées et/ou de vomissements. Le PRAC a conclu que les informations sur le produit relatives aux produits contenant du tucatinib devaient être modifiées en conséquence.

Le CHMP approuve les conclusions scientifiques formulées par le PRAC.

## **Motifs de la modification des termes de la/des autorisation(s) de mise sur le marché**

Sur la base des conclusions scientifiques relatives au tucatinib, le CHMP estime que le rapport bénéfice-risque du/des médicament(s) contenant du tucatinib demeure inchangé, sous réserve des modifications proposées des informations sur le produit.

Le CHMP recommande que les termes de la/des autorisation(s) de mise sur le marché soient modifiés.