

Agenzia Italiana del Farmaco

ALLEGATO I

RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

▼ Medicinale sottoposto a monitoraggio addizionale. Ciò permetterà la rapida identificazione di nuove informazioni sulla sicurezza. Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta. Vedere paragrafo 4.8 per informazioni sulle modalità di segnalazione delle reazioni avverse.

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

TUKYSA 50 mg compresse rivestite con film
TUKYSA 150 mg compresse rivestite con film

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

TUKYSA 50 mg compresse rivestite con film

Ogni compressa rivestita con film contiene 50 mg di tucatinib.

TUKYSA 150 mg compresse rivestite con film

Ogni compressa rivestita con film contiene 150 mg di tucatinib.

Eccipienti con effetti noti

Ogni compressa rivestita con film da 150 mg contiene 27,64 mg di sodio e 30,29 mg di potassio.
Una dose da 300 mg di TUKYSA contiene 55,3 mg di sodio e 60,6 mg di potassio.

Per l'elenco completo degli eccipienti, vedere paragrafo 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICA

Compressa rivestita con film (compressa).

TUKYSA 50 mg compresse rivestite con film

Compressa rotonda, gialla, rivestita con film, con impresso da un lato "TUC" e dall'altro "50". La compressa da 50 mg ha un diametro di circa 8 mm.

TUKYSA 150 mg compresse rivestite con film

Compressa ovale, gialla, rivestita con film, con impresso da un lato "TUC" e dall'altro "150". La compressa da 150 mg è lunga 17 mm e larga 7 mm circa.

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

TUKYSA è indicato in associazione a trastuzumab e capecitabina per il trattamento di pazienti adulti affetti da cancro della mammella localmente avanzato o metastatico HER2-positivo che abbiano ricevuto almeno 2 precedenti regimi di trattamento anti-HER2.

4.2 Posologia e modo di somministrazione

Il trattamento con TUKYSA deve essere avviato e supervisionato da un medico esperto nella somministrazione di medicinali antitumorali.

Posologia

La dose raccomandata è di 300 mg di tucatinib (due compresse da 150 mg) assunti due volte al giorno in modo continuativo in associazione a trastuzumab e capecitabina, alle dosi descritte nella Tabella 1. Per ulteriori informazioni, vedere il riassunto delle caratteristiche del prodotto di trastuzumab e capecitabina somministrati in concomitanza. I componenti del trattamento possono essere somministrati in qualsiasi ordine.

Tabella 1. Dose raccomandata

Trattamento	Dose	Giorni di trattamento	Tempistica relativamente all'assunzione di cibo
Tucatinib	300 mg per via orale due volte al giorno	continuativamente	con o senza un pasto
Capecitabina	1.000 mg/m ² per via orale due volte al giorno	giorni da 1 a 14, ogni 21 giorni	entro 30 minuti dopo un pasto
Trastuzumab somministrazione endovenosa dose iniziale	8 mg/kg per via endovenosa	giorno 1	non pertinente
dosi successive	6 mg/kg per via endovenosa	ogni 21 giorni	
OPPURE somministrazione sottocutanea	600 mg per via sottocutanea	ogni 21 giorni	

Il trattamento con TUKYSA deve essere continuato fino a progressione della malattia o tossicità inaccettabile.

Dimenticanza di una dose

Nel caso in cui venga dimenticata una dose, il paziente deve assumere la dose successiva all'orario normalmente programmato.

Modifica della dose

Le modifiche raccomandate della dose di tucatinib per i pazienti che presentano reazioni avverse (vedere paragrafo 4.8) sono indicate nelle Tabelle 2 e 3. Fare riferimento al riassunto delle caratteristiche del prodotto di trastuzumab e capecitabina somministrati in concomitanza per le modifiche delle dosi in caso di tossicità che si sospetta siano causate da queste terapie.

Tabella 2. Riduzioni raccomandate della dose di tucatinib in caso di reazioni avverse

Livello di dosaggio	Dose di tucatinib
dose iniziale raccomandata	300 mg due volte al giorno
prima riduzione della dose	250 mg due volte al giorno
seconda riduzione della dose	200 mg due volte al giorno
terza riduzione della dose	150 mg due volte al giorno ¹

¹ TUKYSA deve essere interrotto definitivamente nei pazienti che non tollerano 150 mg per via orale due volte al giorno.

Tabella 3. Modifiche raccomandate della dose di tucatinib in caso di reazioni avverse

Reazione avversa	Severità¹	Modifica della dose di tucatinib
Diarrea	Grado 1 e 2	Non è necessaria alcuna modifica della dose.
	Grado 3 senza trattamento antidiarroico	Avviare o intensificare una terapia farmacologica appropriata. Interrompere tucatinib fino al ritorno a un grado ≤ 1 , quindi riprendere tucatinib allo stesso livello di dosaggio.
	Grado 3 con trattamento antidiarroico	Avviare o intensificare una terapia farmacologica appropriata. Interrompere tucatinib fino al ritorno a un grado ≤ 1 , quindi riprendere tucatinib al livello di dosaggio immediatamente inferiore.
	Grado 4	Interrompere definitivamente tucatinib.
ALT, AST o bilirubina totale aumentate ²	Bilirubina di grado 1 (da $> \text{ULN}$ a $1,5 \times \text{ULN}$)	Non è necessaria alcuna modifica della dose.
	Bilirubina di grado 2 (da $1,5$ a $3 \times \text{ULN}$)	Interrompere tucatinib fino al ritorno a un grado ≤ 1 , quindi riprendere tucatinib allo stesso livello di dosaggio.
	ALT o AST di grado 3 (da >5 a $20 \times \text{ULN}$) OPPURE Bilirubina di grado 3 (da >3 a $10 \times \text{ULN}$)	Interrompere tucatinib fino al ritorno a un grado ≤ 1 , quindi riprendere tucatinib al livello di dosaggio immediatamente inferiore.
	ALT o AST di grado 4 ($>20 \times \text{ULN}$) OPPURE Bilirubina di grado 4 ($>10 \times \text{ULN}$)	Interrompere definitivamente tucatinib.
	ALT o AST $>3 \times \text{ULN}$ E Bilirubina $>2 \times \text{ULN}$	Interrompere definitivamente tucatinib.
Altre reazioni avverse	Grado 1 e 2	Non è necessaria alcuna modifica della dose.
	Grado 3	Interrompere tucatinib fino al ritorno a un grado ≤ 1 , quindi riprendere tucatinib al livello di dosaggio immediatamente inferiore.
	Grado 4	Interrompere definitivamente tucatinib.

¹ Gradi basati sui Criteri comuni di terminologia per gli eventi avversi del National Cancer Institute, versione 4.03

² Abbreviazioni: ULN = limite superiore di normalità; ALT = alanina aminotransferasi; AST = aspartato aminotransferasi

Co-somministrazione con inibitori di CYP2C8

L'uso concomitante con forti inibitori di CYP2C8 deve essere evitato. Se la co-somministrazione con un inibitore forte di CYP2C8 non può essere evitata, la dose iniziale di tucatinib deve essere ridotta a 100 mg per via orale due volte al giorno. Dopo aver sospeso l'inibitore forte di CYP2C8 per 3 emivite di eliminazione, si deve riprendere la dose di tucatinib che era stata assunta prima di iniziare l'inibitore (vedere paragrafo 4.4 e paragrafo 4.5). Il monitoraggio delle tossicità associate a TUKYSA deve essere aumentato quando il medicinale è somministrato con inibitori moderati di CYP2C8.

Popolazioni speciali

Anziani

Non è richiesto alcun aggiustamento della dose per i pazienti di età ≥ 65 anni (vedere paragrafo 5.2). Tucatinib non è stato studiato in pazienti di età superiore a 80 anni.

Compromissione renale

Non è richiesto alcun aggiustamento della dose per i pazienti con compromissione renale lieve, moderata o severa (vedere paragrafo 5.2).

Compromissione epatica

Non è richiesto alcun aggiustamento della dose per i pazienti con compromissione epatica lieve o moderata (vedere paragrafo 5.2). Per i pazienti con compromissione epatica severa (Child-Pugh C), è raccomandata una dose iniziale ridotta di 200 mg per via orale due volte al giorno.

Popolazione pediatrica

La sicurezza e l'efficacia di TUKYSA nei pazienti pediatrici non sono state stabilite. Non ci sono dati disponibili.

Modo di somministrazione

TUKYSA è per uso orale. Le compresse devono essere deglutite intere e non devono essere masticate, frantumate o divise prima di essere deglutite (vedere paragrafo 5.2).

Le compresse di TUKYSA devono essere assunte a distanza di circa 12 ore, alla stessa ora ogni giorno, con o senza un pasto. TUKYSA può essere assunto insieme a capecitabina.

4.3 Controindicazioni

Ipersensibilità al principio attivo o ad uno qualsiasi degli eccipienti elencati al paragrafo 6.1.

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni d'impiego

Esami di laboratorio

ALT, AST e bilirubina aumentate

Durante il trattamento con tucatinib è stato segnalato un aumento di ALT, AST e bilirubina (vedere paragrafo 4.8). ALT, AST e bilirubina totale devono essere monitorate ogni tre settimane o quando clinicamente indicato. In base alla severità della reazione avversa, il trattamento con tucatinib deve essere interrotto, quindi la dose deve essere ridotta o interrotta definitivamente (vedere paragrafo 4.2).

Creatinina aumentata senza compromissione della funzione renale

È stato osservato un aumento della creatinina sierica (aumento medio del 30%) a causa dell'inibizione del trasporto tubulare renale della creatinina, senza effetti sulla funzione glomerulare (vedere paragrafo 4.8). Per determinare se la funzione renale è compromessa possono essere considerati marcatori alternativi come BUN, creatinina C o GFR calcolata, che non sono basati sulla creatinina.

Diarrea

Durante il trattamento con tucatinib è stata segnalata diarrea, inclusi eventi severi quali disidratazione, ipotensione, danno renale acuto e morte (vedere paragrafo 4.8). In caso di diarrea devono essere somministrati antidiarroici secondo l'indicazione clinica. In caso di diarrea di grado ≥ 3 , il trattamento con tucatinib deve essere interrotto, quindi la dose deve essere ridotta o interrotta definitivamente (vedere paragrafo 4.2). È inoltre necessario avviare una gestione medica tempestiva qualora persistano, in concomitanza, diarrea di grado 2 e nausea e/o vomito di grado ≥ 2 . Devono essere eseguiti esami diagnostici secondo l'indicazione clinica per escludere cause infettive di diarrea di grado 3 o 4 o di diarrea di qualsiasi grado con complicanze (disidratazione, febbre, neutropenia).

Tossicità embrio-fetale

In base ai risultati di studi sugli animali e al suo meccanismo d'azione, tucatinib può avere effetti dannosi sul feto quando somministrato a una donna in gravidanza. In studi di riproduzione sugli animali, la somministrazione di tucatinib a coniglie gravide durante l'organogenesi ha causato anomalie fetali a esposizioni materne simili a quelle cliniche alla dose raccomandata. Le donne in gravidanza devono essere avvertite del potenziale rischio per il feto. Le donne in età fertile devono essere avvertite di usare misure contraccettive efficaci durante il trattamento e fino ad almeno 1 settimana dopo l'ultima dose di tale trattamento (vedere paragrafo 4.6). Anche i pazienti di sesso maschile con partner femminili in età fertile devono essere avvertiti della necessità di usare un metodo contraccettivo efficace durante il trattamento e fino ad almeno 1 settimana dopo l'ultima dose di tale trattamento.

Substrati sensibili di CYP3A

Tucatinib è un inibitore forte di CYP3A. Tucatinib, quindi, può interagire con medicinali metabolizzati da CYP3A, portando a un aumento delle concentrazioni plasmatiche dell'altro farmaco (vedere paragrafo 4.5). Quando tucatinib è co-somministrato con altri medicinali, è necessario consultare il riassunto delle caratteristiche del prodotto dell'altro farmaco per le raccomandazioni riguardanti la co-somministrazione con inibitori di CYP3A. Deve essere evitato il trattamento concomitante con tucatinib e substrati di CYP3A quando variazioni minime della concentrazione possono portare a reazioni avverse gravi o potenzialmente fatali. Se l'uso concomitante è inevitabile, il dosaggio del substrato di CYP3A deve essere ridotto secondo il riassunto delle caratteristiche del prodotto del medicinale concomitante.

Substrati della P-gp

L'uso concomitante di tucatinib e di un substrato della P-gp ha aumentato le concentrazioni plasmatiche del substrato della P-gp, il che potrebbe aumentare la tossicità associata a quest'ultimo. La riduzione del dosaggio dei substrati della P-gp (inclusi substrati intestinali sensibili come dabigatran) deve essere presa in considerazione secondo il riassunto delle caratteristiche del prodotto del medicinale concomitante e i substrati della P-gp devono essere somministrati con cautela quando variazioni minime della concentrazione possono portare a tossicità gravi o potenzialmente fatali.

Induttori forti di CYP3A/moderati di CYP2C8

L'uso concomitante di tucatinib e di un induttore forte di CYP3A o moderato di CYP2C8 ha ridotto le concentrazioni di tucatinib, il che potrebbe ridurre l'attività di tucatinib. L'uso concomitante di un induttore forte di CYP3A o di un induttore moderato di CYP2C8 deve essere evitato.

Inibitori forti/moderati di CYP2C8

L'uso concomitante di tucatinib e di un inibitore forte di CYP2C8 ha aumentato le concentrazioni di tucatinib, il che potrebbe aumentare il rischio di tossicità associate a tucatinib. L'uso concomitante di forti inibitori di CYP2C8 deve essere evitato (vedere paragrafo 4.2).

Non sono disponibili dati clinici sull'impatto dell'uso concomitante di inibitori moderati di CYP2C8 sulle concentrazioni di tucatinib. Il monitoraggio delle tossicità associate a tucatinib deve essere aumentato con inibitori moderati di CYP2C8.

Informazioni sugli eccipienti

Questo medicinale contiene 55,3 mg di sodio per dose da 300 mg. Questo equivale al 2,75% dell'assunzione massima giornaliera raccomandata con la dieta di un adulto.

Questo medicinale contiene 60,6 mg di potassio per dose da 300 mg. Da tenere in considerazione in pazienti con ridotta funzionalità renale o in pazienti che seguono una dieta a basso contenuto di potassio.

4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme d'interazione

Tucatinib è metabolizzato principalmente da CYP2C8. Tucatinib è un inattivatore di CYP3A basato sul metabolismo e inibisce i trasportatori renali di metformina e creatinina. Tucatinib è un substrato della P-gp.

Effetti di altri medicinali su tucatinib

Induttori di CYP3A/CYP2C8

Uno studio clinico di interazione tra farmaci ha riscontrato che la somministrazione concomitante di una dose singola di 300 mg di tucatinib e di rifampicina (un induttore forte di CYP3A e moderato di CYP2C8) ha determinato una riduzione delle concentrazioni di tucatinib (0,6 volte per la C_{max} (IC al 90%: 0,5; 0,8) e 0,5 volte per l'AUC (IC al 90%: 0,4; 0,6)). La somministrazione concomitante di induttori forti di CYP3A o moderati di CYP2C8 come rifampicina, fenitoina, erba di San Giovanni o carbamazepina deve essere evitata in quanto potrebbe determinare una riduzione dell'attività di tucatinib (vedere paragrafo 4.4).

Inibitori di CYP2C8

Uno studio clinico di interazione tra farmaci ha riscontrato che la somministrazione concomitante di una dose singola di 300 mg di tucatinib e di gemfibrozil (un inibitore forte di CYP2C8) ha determinato un aumento delle concentrazioni di tucatinib (1,6 volte per la C_{max} (IC al 90%: 1,5; 1,8) e 3,0 volte per l'AUC (IC al 90%: 2,7; 3,5)). La somministrazione concomitante di inibitori forti di CYP2C8 come gemfibrozil deve essere evitata in quanto potrebbe determinare un aumento del rischio di tossicità associata a tucatinib (vedere paragrafo 4.4).

Inibitori di CYP3A

Uno studio clinico di interazione tra farmaci ha riscontrato che la somministrazione concomitante di una dose singola di 300 mg di tucatinib e di itraconazolo (un inibitore forte di CYP3A) ha determinato un aumento delle concentrazioni di tucatinib (1,3 volte per la C_{max} (IC al 90%: 1,2; 1,4) e 1,3 volte per l'AUC (IC al 90%: 1,3; 1,4)). Non sono richiesti aggiustamenti della dose.

Inibitori della pompa protonica

In base agli studi clinici di interazione tra farmaci condotti con tucatinib, non sono state osservate interazioni quando tucatinib è associato a omeprazolo (un inibitore della pompa protonica). Non sono richiesti aggiustamenti della dose.

Effetti di tucatinib su altri medicinali

Substrati di CYP3A

Tucatinib è un inibitore forte di CYP3A. Uno studio clinico di interazione tra farmaci ha riscontrato che la somministrazione concomitante di tucatinib e di midazolam (un substrato sensibile di CYP3A) ha determinato un aumento delle concentrazioni di midazolam (3,0 volte per la C_{max} (IC al 90%: 2,6; 3,4) e 5,7 volte per l'AUC (IC al 90%: 5,0; 6,5)). La somministrazione concomitante di tucatinib e di substrati sensibili di CYP3A come alfentanil, avanafil, buspirone, darifenacina, darunavir, ebastina, everolimus, ibrutinib, lomitapide, lovastatina, midazolam, naloxegol, saquinavir, simvastatina, sirolimus, tacrolimus, tipranavir, triazolam e vardenafil può aumentare la loro esposizione sistemica, con conseguente aumento della tossicità associata a un substrato di CYP3A. L'uso concomitante di tucatinib e di substrati di CYP3A, quando variazioni minime della concentrazione possono portare a tossicità gravi o potenzialmente fatali, deve essere evitato. Se l'uso concomitante è inevitabile, il dosaggio del substrato di CYP3A deve essere ridotto secondo il riassunto delle caratteristiche del prodotto del medicinale concomitante.

Substrati della P-gp

Uno studio clinico di interazione tra farmaci ha riscontrato che la somministrazione concomitante di tucatinib e di digossina (un substrato sensibile della P-gp) ha determinato un aumento delle concentrazioni di digossina (2,4 volte per la C_{max} (IC al 90%: 1,9; 2,9) e 1,5 volte per l'AUC (IC al 90%: 1,3; 1,7)). L'uso concomitante di tucatinib e di un substrato della P-gp può aumentare le concentrazioni plasmatiche del substrato della P-gp, il che potrebbe aumentare la tossicità associata al substrato della P-gp. Deve essere presa in considerazione la riduzione del dosaggio dei substrati della P-gp (inclusi substrati intestinali sensibili come dabigatran) in accordo con il riassunto delle caratteristiche del prodotto del medicinale concomitante. I substrati della P-gp devono essere somministrati con cautela quando variazioni minime della concentrazione possono portare a tossicità gravi o potenzialmente fatali (vedere paragrafo 4.4).

Substrati di CYP2C8

Uno studio clinico di interazione tra farmaci ha riscontrato che la somministrazione concomitante di tucatinib e di repaglinide (un substrato di CYP2C8) ha determinato un aumento delle concentrazioni di repaglinide (1,7 volte per la C_{max} (IC al 90%: 1,4; 2,1) e 1,7 volte per l'AUC (IC al 90%: 1,5; 1,9)). Non sono richiesti aggiustamenti della dose.

Substrati di MATE1/2K

Uno studio clinico di interazione tra farmaci ha riscontrato che la somministrazione concomitante di tucatinib e di metformina (un substrato di MATE1/2K) ha determinato un aumento delle concentrazioni di metformina (1,1 volte per la C_{max} (IC al 90%: 1,0; 1,2) e 1,4 volte per l'AUC (IC al 90%: 1,2; 1,5)). Tucatinib ha ridotto la clearance renale di metformina senza alcun effetto sulla velocità di filtrazione glomerulare (*glomerular filtration rate*, GFR) misurata mediante clearance dello ioexolo e cistatina C sierica. Non sono richiesti aggiustamenti della dose.

Substrati di CYP2C9

In base agli studi clinici di interazione tra farmaci condotti con tucatinib, non sono state osservate interazioni quando tucatinib è associato a tolbutamide (un substrato sensibile di CYP2C9). Non sono richiesti aggiustamenti della dose.

4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento

Donne in età fertile / Contraccezione negli uomini e nelle donne

Sulla base dei dati sugli animali, tucatinib può causare effetti farmacologici dannosi quando somministrato a donne durante la gravidanza e/o sul feto/neonato. Le donne in età fertile devono essere avvisate di evitare una gravidanza e di usare misure contraccettive efficaci durante il trattamento e fino ad almeno 1 settimana dopo il trattamento. I pazienti di sesso maschile con partner femminili in età fertile devono essere avvisati della necessità di usare misure contraccettive efficaci durante il trattamento e fino ad almeno 1 settimana dopo il trattamento (vedere paragrafo 4.4).

Fare anche riferimento al paragrafo 4.6 delle informazioni sulla prescrizione per trastuzumab e capecitabina.

Gravidanza

I dati relativi all'uso di tucatinib in donne in gravidanza non esistono. Gli studi sugli animali hanno mostrato una tossicità riproduttiva (vedere paragrafo 5.3). TUKYSA non deve essere usato durante la gravidanza a meno che le condizioni cliniche della donna rendano necessario il trattamento con tucatinib. Prima di iniziare il trattamento con tucatinib deve essere verificato lo stato di gravidanza delle donne in età fertile. Se la paziente inizia una gravidanza durante il trattamento, le deve essere spiegato il potenziale rischio per il feto/neonato.

Allattamento

Non è noto se tucatinib/metaboliti siano escreti nel latte materno. Il rischio per i neonati/lattanti non può essere escluso. L'allattamento deve essere interrotto durante il trattamento con TUKYSA. L'allattamento può essere ripreso 1 settimana dopo il trattamento.

Fertilità

Non sono stati condotti studi di fertilità in donne o uomini. Sulla base dei dati di studi sugli animali, tucatinib può compromettere la fertilità nelle donne fertili (vedere paragrafo 5.3).

4.7 Effetti sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari

TUKYSA non altera o altera in modo trascurabile la capacità di guidare veicoli e di usare macchinari. Deve essere preso in considerazione lo stato clinico del paziente quando si valuta la sua capacità di eseguire attività che richiedano giudizio e abilità motorie o cognitive.

4.8 Effetti indesiderati

Riassunto del profilo di sicurezza

Le reazioni avverse di grado 3 e 4 più comunemente segnalate ($\geq 5\%$) durante il trattamento sono diarrea (13%), ALT aumentata (6%) e AST aumentata (5%).

Reazioni avverse gravi si sono verificate nel 29% dei pazienti trattati con tucatinib e includono diarrea (4%), vomito (3%) e nausea (2%).

Reazioni avverse che hanno portato all'interruzione di TUKYSA si sono verificate nel 6% dei pazienti; le reazioni avverse più comuni che hanno portato all'interruzione sono state diarrea (1%) e ALT aumentata (1%). Reazioni avverse che hanno portato alla riduzione della dose di TUKYSA si sono verificate nel 23% dei pazienti; le reazioni avverse più comuni che hanno portato alla riduzione della dose sono state diarrea (6%), ALT aumentata (5%) e AST aumentata (4%).

Tabella delle reazioni avverse

I dati riassunti in questo paragrafo riguardano l'esposizione a TUKYSA di 431 pazienti con cancro della mammella HER2-positivo localmente avanzato non resecabile o metastatico che hanno ricevuto TUKYSA in associazione a trastuzumab e capecitabina in due studi, HER2CLIMB e ONT-380-005 (vedere paragrafo 5.1). La durata mediana di esposizione a TUKYSA in questi studi è stata di 7,4 mesi (intervallo: <0,1; 43,6).

Le reazioni avverse osservate durante il trattamento sono elencate in questo paragrafo per categoria di frequenza. Le categorie di frequenza sono definite nel modo seguente: molto comune ($\geq 1/10$), comune ($\geq 1/100$, $< 1/10$), non comune ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$), raro ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$), molto raro ($> 1/10.000$), non nota (la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili).

Tabella 4. Reazioni avverse

Classificazione per sistemi e organi	Frequenza	Reazione avversa
Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche	Molto comune	Epistassi
Patologie gastrointestinali	Molto comune	Diarrea, nausea, vomito, stomatite ¹
Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo	Molto comune	Eruzione cutanea ²
Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo	Molto comune	Artralgia
Esami diagnostici	Molto comune	AST aumentata, ALT aumentata, bilirubina ematica aumentata ³ , peso diminuito

1. Il termine stomatite include: stomatite, dolore orofaringeo, ulcerazione della bocca, dolore orale, ulcerazione delle labbra, glossodinia, eruzione vescicolare della lingua, vescicola delle labbra, disestesia orale, ulcerazione della lingua, ulcera aftosa

2. Il termine eruzione cutanea include: eruzione cutanea maculo-papulare, eruzione cutanea, dermatite acneiforme, eritema, eruzione cutanea maculare, eruzione cutanea papulare, esantema pustoloso, eruzione cutanea pruriginosa, esantema eritematoso, esfoliazione cutanea, orticaria, dermatite allergica, eritema palmare, eritema plantare e tossicità cutanea

3. Il termine bilirubina ematica aumentata include iperbilirubinemia

Descrizione di reazioni avverse selezionate

ALT, AST o bilirubina aumentate

Nello studio HER2CLIMB, ALT, AST o bilirubina aumentate si sono verificate nel 41% dei pazienti trattati con tucatinib in associazione a trastuzumab e capecitabina. Eventi di grado 3 e superiori si sono verificati nel 9% dei pazienti. ALT, AST o bilirubina aumentate hanno portato a una riduzione della dose nel 9% dei pazienti e all'interruzione del trattamento nell'1,5% dei pazienti. Il tempo mediano all'esordio di ALT, AST o bilirubina aumentate di qualsiasi grado è stato di 37 giorni; l'84% dei casi si è risolto, con un tempo mediano alla risoluzione di 22 giorni. Devono essere presi in considerazione monitoraggio e modifica della dose (inclusa l'interruzione) (vedere paragrafo 4.4).

Diarrea

Nello studio HER2CLIMB, la diarrea si è verificata nell'82% dei pazienti trattati con tucatinib in associazione a trastuzumab e capecitabina. Eventi di diarrea di grado 3 e superiori si sono verificati nel 13% dei pazienti. Due pazienti che hanno sviluppato diarrea di grado 4 sono successivamente deceduti e la diarrea ha contribuito al decesso. La diarrea ha portato a una riduzione della dose nel 6% dei pazienti e all'interruzione del trattamento nell'1% dei pazienti. Il tempo mediano all'esordio di diarrea di qualsiasi grado è stato di 12 giorni; l'81% degli eventi di diarrea si è risolto, con un tempo mediano alla risoluzione di 8 giorni. L'uso profilattico di antidiarroici non è stato necessario. Medicinali antidiarroici sono stati usati in meno della metà dei cicli di trattamento in cui sono stati riferiti eventi di diarrea. La durata mediana dell'uso di antidiarroici è stata di 3 giorni per ciclo (vedere paragrafo 4.4).

Creatinina aumentata senza compromissione della funzione renale

Un aumento della creatinina sierica è stato osservato nei pazienti trattati con tucatinib a causa dell'inibizione del trasporto della creatinina nei tubuli renali senza influenzare la funzione glomerulare. Negli studi clinici, aumenti della creatinina sierica (aumento medio del 30%) si sono verificati entro il primo ciclo di tucatinib, sono rimasti elevati ma stabili per tutto il trattamento e sono stati reversibili all'interruzione del trattamento.

Popolazioni speciali

Anziani

Nello studio HER2CLIMB, 82 pazienti che hanno ricevuto tucatinib avevano un'età ≥ 65 anni e 8 di questi avevano un'età ≥ 75 anni. L'incidenza di reazioni avverse gravi è stata del 34% nei pazienti di età ≥ 65 anni rispetto al 28% nei pazienti di età < 65 anni. Il numero dei pazienti di età ≥ 75 anni era eccessivamente basso per valutare le differenze in termini di sicurezza.

Segnalazione delle reazioni avverse sospette

La segnalazione delle reazioni avverse sospette che si verificano dopo l'autorizzazione del medicinale è importante, in quanto permette un monitoraggio continuo del rapporto beneficio/rischio del medicinale. Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta tramite il sistema nazionale di segnalazione riportato nell'[allegato V](#).

4.9 Sovradosaggio

Non esiste alcun antidoto specifico e il beneficio dell'emodialisi nel trattamento del sovradosaggio di tucatinib non è noto. In caso di sovradosaggio, il trattamento con tucatinib deve essere sospeso e devono essere applicate misure di supporto generali.

5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmaco-terapeutica: agenti antineoplastici, inibitori della proteina chinasi, codice ATC: L01EH03.

Meccanismo d'azione

Tucatinib è un inibitore tirosin-chinasico reversibile, potente e selettivo di HER2. Nei saggi di segnalazione cellulare, tucatinib è risultato > 1.000 volte più selettivo per HER2 rispetto al recettore del fattore di crescita epidermico. *In vitro*, tucatinib inibisce la fosforilazione di HER2 e HER3, determinando l'inibizione della segnalazione e della proliferazione cellulare a valle, e induce la morte delle cellule tumorali guidate da HER2. *In vivo*, tucatinib inibisce la crescita dei tumori guidati da HER2 e l'associazione di tucatinib e trastuzumab ha mostrato una maggiore attività antitumorale *in vitro* e *in vivo* rispetto ai due medicinali in monoterapia.

Effetti farmacodinamici

Elettrofisiologia cardiaca

Dosi multiple di tucatinib 300 mg due volte al giorno non hanno avuto effetto sull'intervallo QTc in uno studio TQT su soggetti sani.

Efficacia e sicurezza clinica

L'efficacia di tucatinib in associazione a trastuzumab e capecitabina è stata valutata in uno studio globale randomizzato, in doppio cieco, controllato con placebo, con confronto attivo (HER2CLIMB). I pazienti arruolati erano affetti da cancro della mammella HER2-positivo localmente avanzato, non

resecabile o metastatico, con o senza metastasi cerebrali, ed erano stati sottoposti a un trattamento precedente con trastuzumab, pertuzumab e trastuzumab emtansine (T-DM1) separatamente o in associazione, in ambiente neoadiuvante, adiuvante o metastatico. La sovraespressione o amplificazione di HER2 è stata confermata mediante analisi del laboratorio centrale.

I pazienti con metastasi cerebrali, inclusi quelli con lesioni non trattate o in progressione, erano idonei all'arruolamento se erano neurologicamente stabili e non necessitavano di irradiazione o chirurgia cerebrale immediata. I pazienti che necessitavano di intervento locale immediato potevano ricevere la terapia locale ed essere arruolati successivamente. Lo studio ha incluso pazienti con metastasi cerebrali non trattate e pazienti con metastasi cerebrali trattate che erano stabili o in progressione dopo l'ultima irradiazione o chirurgia cerebrale. I pazienti sono stati esclusi dallo studio se avevano ricevuto corticosteroidi sistemici (≥ 2 mg giornalieri totali di desametasone o equivalente) per il controllo dei sintomi delle metastasi al SNC <28 giorni prima della prima dose del trattamento in studio. Lo studio ha anche escluso pazienti con malattia leptomeningeale. I pazienti che erano stati precedentemente trattati con inibitori tirosin chinasi di HER2 sono stati esclusi, ad eccezione di quelli che avevano ricevuto lapatinib per ≤ 21 giorni, interrotto per motivi diversi da progressione della malattia o tossicità severa. Per i pazienti con tumori positivi ai recettori ormonali, la terapia endocrina non era consentita come terapia concomitante, ad eccezione degli agonisti dell'ormone di rilascio delle gonadotropine usati per la soppressione ovarica nelle donne in premenopausa.

In totale 612 pazienti sono stati randomizzati 2:1 a ricevere tucatinib in associazione a trastuzumab e capecitabina (N=410) o placebo in associazione a trastuzumab e capecitabina (N=202). La randomizzazione è stata stratificata in base alla presenza o all'anamnesi di metastasi cerebrali (sì vs. no), stato di performance ECOG (Eastern Cooperative Oncology Group) (0 vs. 1) e regione (USA, Canada o resto del mondo).

Le caratteristiche demografiche dei pazienti erano equilibrate nei bracci di trattamento. L'età mediana era di 54 anni (intervallo da 25 a 82); 116 (19%) pazienti avevano un'età pari o superiore a 65 anni. 444 pazienti erano bianchi (73%) e 607 erano donne (99%). 314 pazienti (51%) avevano uno stato di performance ECOG di 1 e 298 pazienti (49%) avevano uno stato di performance ECOG di 0. Il 60% presentava una malattia positiva al recettore degli estrogeni e/o del progesterone. Il 48% dei pazienti presentava o aveva un'anamnesi di metastasi cerebrali; di questi, il 23% aveva metastasi cerebrali non trattate, il 40% aveva metastasi cerebrali trattate ma stabili e il 37% aveva metastasi cerebrali trattate ma in progressione radiologica. Inoltre, il 49% dei pazienti aveva metastasi polmonari, il 35% metastasi epatiche e il 14% metastasi cutanee. I pazienti erano stati sottoposti a una mediana di 4 (intervallo da 2 a 17) linee precedenti di terapia sistemica e una mediana di 3 (intervallo da 1 a 14) linee precedenti di terapia sistemica in ambiente metastatico. Tutti i pazienti avevano ricevuto in precedenza trattamenti a base di trastuzumab e trastuzumab emtansine, mentre tutti i pazienti tranne due avevano ricevuto in precedenza un trattamento a base di pertuzumab.

Tucatinib o placebo, 300 mg per via orale due volte al giorno, sono stati somministrati fino a progressione della malattia o tossicità inaccettabile. Trastuzumab è stato somministrato per via endovenosa come dose di carico di 8 mg/kg il giorno 1 del ciclo 1, seguita da una dose di mantenimento di 6 mg/kg il giorno 1 di ciascun ciclo successivo di 21 giorni. Un'opzione alternativa di dosaggio per trastuzumab era una dose fissa di 600 mg somministrati per via sottocutanea il giorno 1 di ciascun ciclo di 21 giorni. Capecitabina, 1.000 mg/m² per via orale due volte al giorno, è stata somministrata i giorni da 1 e 14 di ciascun ciclo di 21 giorni.

L'endpoint primario era la sopravvivenza libera da progressione (*progression-free survival*, PFS) definita da una revisione centrale indipendente in cieco (*blinded independent central review*, BICR) nei primi 480 pazienti randomizzati. In questa popolazione, la durata mediana dell'esposizione a tucatinib è stata di 7,3 mesi (intervallo <0,1; 35,1) per i pazienti del braccio tucatinib + trastuzumab + capecitabina rispetto a 4,4 mesi (intervallo <0,1; 24,0) dell'esposizione a placebo per i pazienti del braccio placebo + trastuzumab + capecitabina. Sono state osservate differenze simili nell'esposizione a trastuzumab e capecitabina.

Gli endpoint secondari sono stati valutati in tutti i pazienti randomizzati (N=612) e hanno incluso sopravvivenza globale (*overall survival*, OS), PFS tra i pazienti con anamnesi o presenza di metastasi cerebrali (PFS_{BrainMets}) e tasso di risposta obiettiva (*objective response rate*, ORR) confermata.

I risultati di efficacia sono riassunti nella tabella 5 e nelle figure da 1 a 3.

I risultati degli endpoint primari e secondari principali sono stati coerenti nei diversi sottogruppi prespecificati: stato dei recettori ormonali, presenza o anamnesi di metastasi cerebrali, stato ECOG e regione. La PFS determinata dallo sperimentatore è stata coerente con la PFS valutata dalla BICR.

Tabella 5. Risultati di efficacia dello studio HER2CLIMB

	Tucatinib + trastuzumab + capecitabina	Placebo + trastuzumab + capecitabina
PFS¹	N=320	N=160
Numero di eventi (%)	178 (56)	97 (61)
Rapporto di rischio (IC al 95%) ²	0,54 (0,42; 0,71)	
Valore p ³	<0,00001	
Mediana (mesi) (IC al 95%)	7,8 (7,5; 9,6)	5,6 (4,2; 7,1)
OS	N=410	N=202
Numero di decessi, n (%)	130 (32)	85 (42)
Rapporto di rischio (IC al 95%) ²	0,66 (0,50, 0,87)	
Valore p ³	0,00480	
OS mediana, mesi (IC al 95%)	21,9 (18,3, 31,0)	17,4 (13,6, 19,9)
PFS_{BrainMets}⁴	N=198	N=93
Numero di eventi (%)	106 (53,5)	51 (54,8)
Rapporto di rischio (IC al 95%) ²	0,48 (0,34, 0,69)	
Valore p ³	<0,00001	
Mediana (mesi) (IC al 95%)	7,6 (6,2, 9,5)	5,4 (4,1, 5,7)
ORR confermato per pazienti con malattia misurabile	N=340	N=171
ORR (IC al 95%) ⁵	40,6 (35,3, 46,0)	22,8 (16,7, 29,8)
Valore p ⁶	0,00008	
CR (%)	3 (0,9)	2 (1,2)
PR (%)	135 (39,7)	37 (21,6)
DOR		
DOR mediana in mesi (IC al 95%) ⁷	8,3 (6,2, 9,7)	6,3 (5,8, 8,9)

BICR=revisione centrale indipendente in cieco; IC=intervallo di confidenza; PFS=sopravvivenza libera da progressione; OS=sopravvivenza globale; ORR= tasso di risposta obiettiva; CR=risposta completa; PR=risposta parziale; DOR=durata della risposta.

1. Analisi della PFS primaria condotta nei primi 480 pazienti randomizzati. PFS basata sulle analisi di Kaplan-Meier.
2. Il rapporto di rischio e gli intervalli di confidenza al 95% sono basati sul modello di regressione dei rischi proporzionali di Cox stratificato che controlla i fattori di stratificazione (presenza o anamnesi di metastasi cerebrali, stato ECOG (Eastern Cooperative Oncology Group) e regione del mondo)
3. Il valore p a due code è basato sulla procedura di ri-randomizzazione che controlla i fattori di stratificazione
4. L'analisi include pazienti con anamnesi o presenza di metastasi cerebrali parenchimali al basale, incluse lesioni target e non target. Non include i pazienti con solo lesioni durali.
5. Intervallo di confidenza esatto al 95% a due code, calcolato usando il metodo di Clopper-Pearson
6. Test di Cochran-Mantel-Haenszel che controlla i fattori di stratificazione (presenza o anamnesi di metastasi cerebrali, stato ECOG (Eastern Cooperative Oncology Group) e regione del mondo)
7. Calcolato usando il metodo di trasformazione log-log complementare

Figura 1. Curve di Kaplan-Meier della sopravvivenza libera da progressione (secondo la BICR)

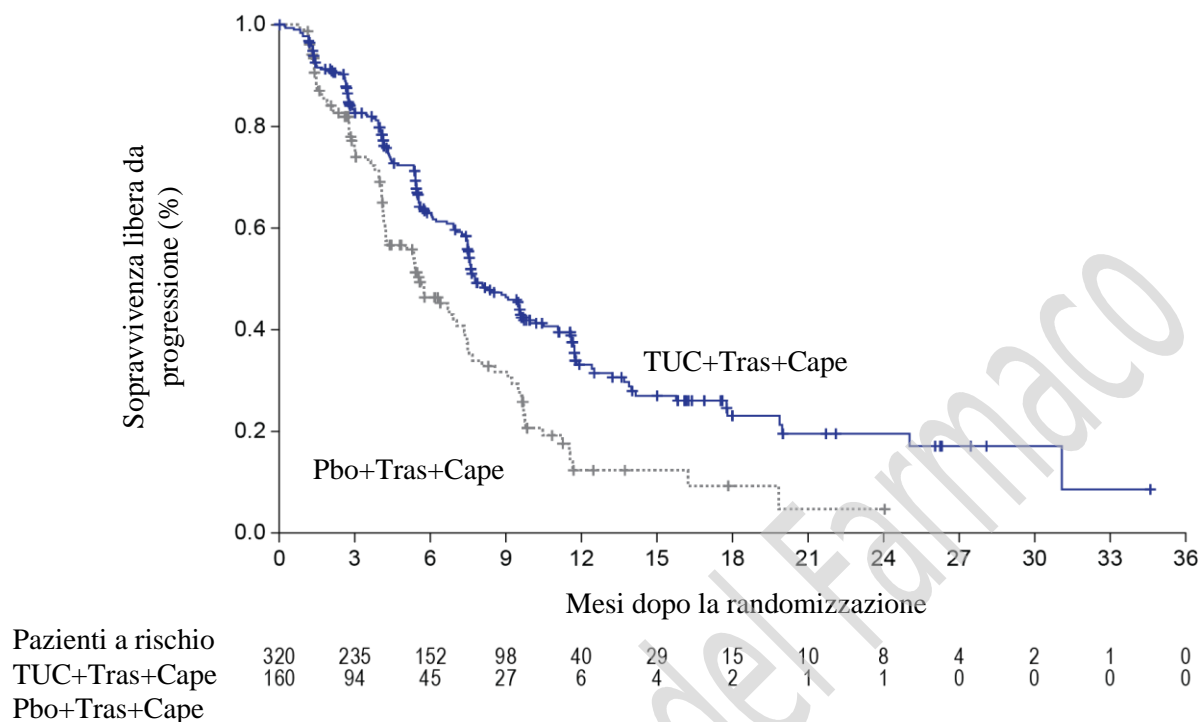


Figura 2. Curve di Kaplan-Meier della sopravvivenza globale

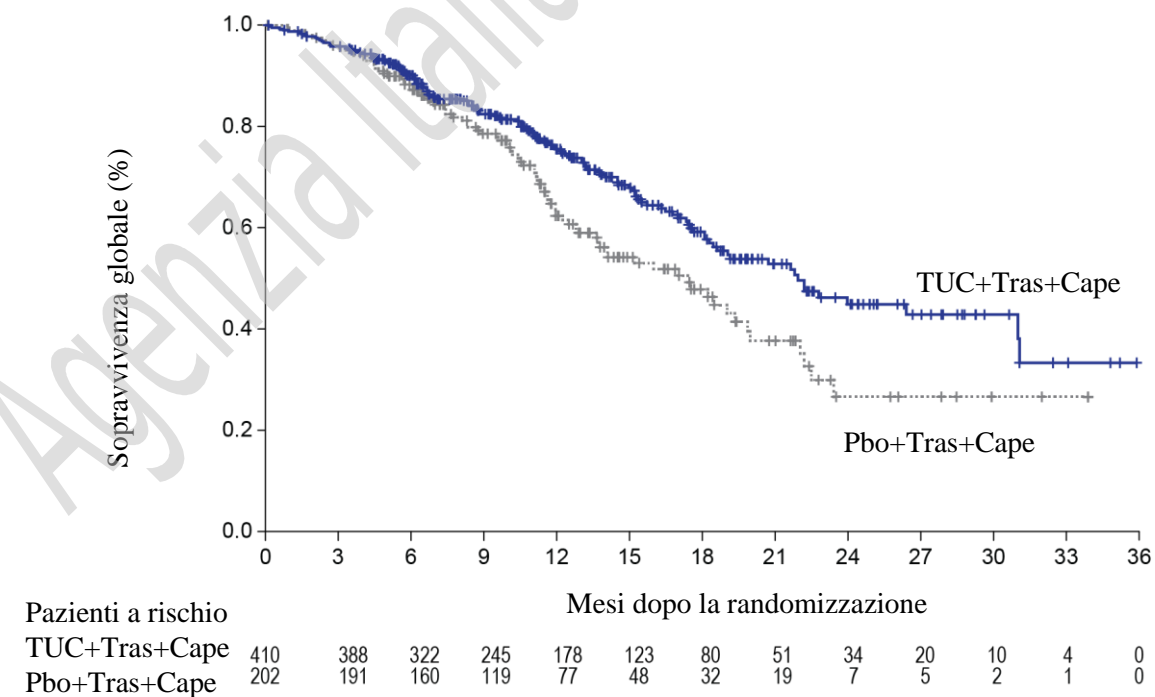
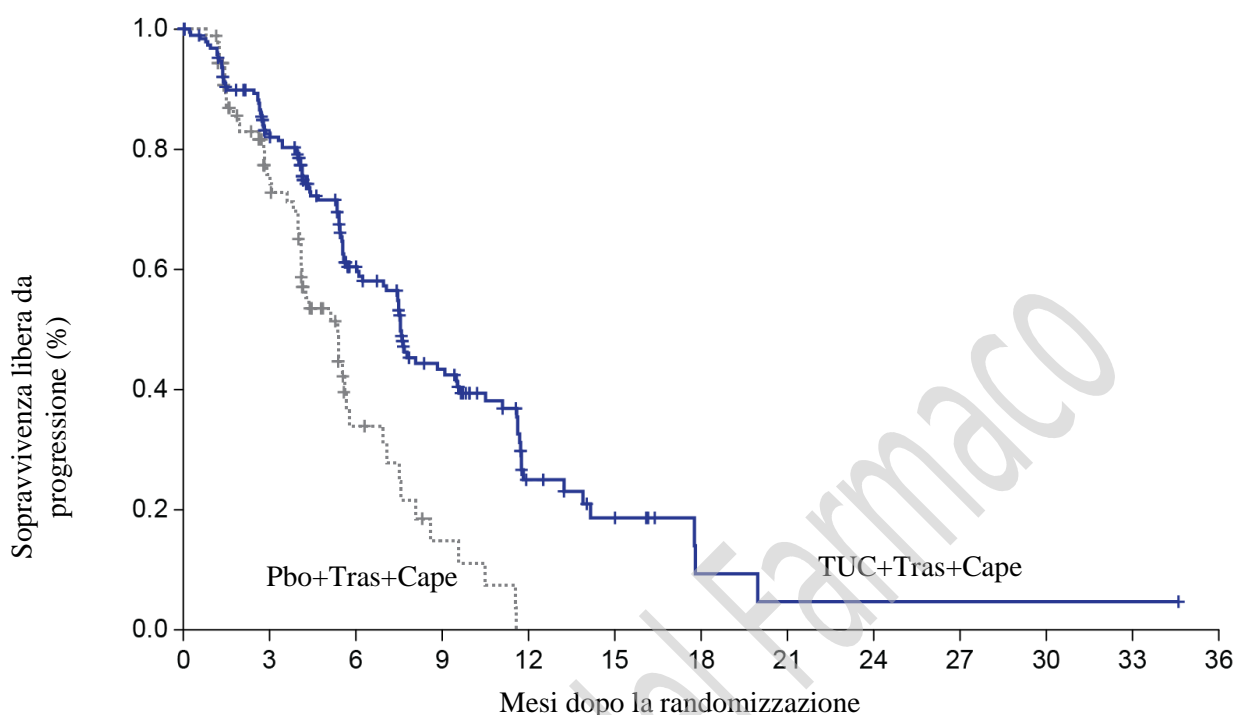


Figura 3. Curve di Kaplan-Meier della sopravvivenza libera da progressione (secondo la BICR) in pazienti con metastasi cerebrali



Pazienti a rischio													
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

Popolazione pediatrica

L'Agencia europea dei medicinali ha rinviato l'obbligo di presentare i risultati degli studi con TUKYSA in tutti i sottogruppi della popolazione pediatrica per i tumori maligni della mammella (vedere paragrafo 4.2 per informazioni sull'uso pediatrico).

5.2 Proprietà farmacocinetiche

L'esposizione plasmatica a tucatinib (AUC_{inf} e C_{max}) ha dimostrato aumenti proporzionali alla dose a dosi orali comprese tra 50 e 300 mg (da 0,17 a 1 volta la dose raccomandata). Tucatinib ha mostrato un accumulo di 1,7 volte per l' AUC e di 1,5 volte per la C_{max} a seguito della somministrazione di 300 mg di tucatinib due volte al giorno per 14 giorni. Il tempo allo stato stazionario è stato di circa 4 giorni.

Assorbimento

Dopo una singola dose orale di 300 mg di tucatinib, il tempo mediano alla concentrazione plasmatica di picco è stato di circa 2,0 ore (intervallo da 1,0 a 4,0 ore).

Effetti del cibo

Dopo la somministrazione di una dose singola di tucatinib a 11 soggetti dopo un pasto ad alto contenuto di grassi (circa il 58% di grassi, il 26% di carboidrati e il 16% di proteine), l' AUC_{inf} media è aumentata di 1,5 volte, il T_{max} è passato da 1,5 ore a 4,0 ore e la C_{max} è rimasta invariata. L'effetto del cibo sulla farmacocinetica di tucatinib non è stato clinicamente significativo, per cui tucatinib può essere somministrato indipendentemente dal cibo.

Distribuzione

Il volume di distribuzione apparente di tucatinib è stato di circa 1.670 L in soggetti sani dopo una dose singola di 300 mg. Il legame alle proteine plasmatiche è stato del 97,1% a concentrazioni clinicamente rilevanti.

Biotrasformazione

Tucatinib è metabolizzato principalmente attraverso CYP2C8 e in misura minore attraverso CYP3A e l'aldeide ossidasi.

Studi di interazione tra farmaci in vitro

Tucatinib è un substrato di CYP2C8 e di CYP3A.

Tucatinib è un inibitore reversibile di CYP2C8 e di CYP3A e un inibitore tempo-dipendente di CYP3A, a concentrazioni clinicamente rilevanti.

Tucatinib ha un basso potere di inibizione nei confronti di CYP1A2, CYP2B6, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6 e UGT1A1 a concentrazioni clinicamente rilevanti.

Tucatinib è un substrato della P-gp e della BCRP. Tucatinib non è un substrato di OAT1, OAT3, OCT1, OCT2, OATP1B1, OATP1B3, MATE1, MATE2-K e BSEP.

Tucatinib inibisce il trasporto mediato da MATE1/MATE2-K della metformina e il trasporto mediato da OCT2/MATE1 della creatinina. L'aumento della creatinina sierica osservato negli studi clinici con tucatinib è dovuto all'inibizione della secrezione tubulare della creatinina attraverso OCT2 e MATE1.

Eliminazione

Dopo una dose orale di 300 mg, tucatinib viene eliminato dal plasma con un'emivita media di circa 8,5 ore e una clearance apparente di 148 L/h nei soggetti sani.

Escrezione

Tucatinib è eliminato principalmente attraverso la via epatobiliare e non è eliminato in modo apprezzabile per via renale. Dopo una dose orale singola di 300 mg di ¹⁴C-tucatinib, l'85,8% circa della dose radiomarcata totale è stato recuperato nelle feci (15,9% della dose somministrata come tucatinib immodificato) e il 4,1% nelle urine, con un recupero totale globale dell'89,9% entro 312 ore dalla somministrazione. Nel plasma, il 75,6% circa della radioattività plasmatica era immodificato, il 19% era attribuito a metaboliti identificati e il 5% circa non era assegnato.

Popolazioni speciali

In base all'analisi farmacocinetica di popolazione secondo le caratteristiche demografiche, età (<65 anni (N=211); ≥65 anni (N=27)), albumina (da 25,0 a 52,0 g/L), clearance della creatinina (CL_{cr} da 60 a 89 mL/min (N=89); CL_{cr} da 30 a 59 mL/min (N=5)), peso corporeo (da 40,7 a 138,0 kg) e razza (bianca (N=168), nera (N=53) o asiatica (N=10)) non hanno avuto un effetto clinicamente significativo sull'esposizione a tucatinib. Non vi sono dati su soggetti con compromissione severa della funzione renale.

Compromissione renale

La farmacocinetica di tucatinib non è stata valutata in uno studio dedicato sulla compromissione renale.

Compromissione epatica

La compromissione epatica lieve (Child-Pugh A) e moderata (Child-Pugh B) non ha avuto effetti clinicamente rilevanti sull'esposizione a tucatinib. L'AUC_{inf} di tucatinib è aumentata di 1,6 volte nei soggetti con compromissione epatica severa (Child-Pugh C) rispetto ai soggetti con funzione epatica normale. Non vi sono dati su pazienti affetti da cancro della mammella con compromissione severa della funzione epatica.

5.3 Dati preclinici di sicurezza

Non sono stati condotti studi di cancerogenicità con tucatinib.

Tucatinib non è risultato clastogeno o mutageno nella batteria standard di saggi di genotossicità.

In studi di tossicità a dosi ripetute nei ratti sono stati osservati riduzione dei corpi lutei/cisti luteiniche, aumento delle cellule interstiziali dell'ovaio, atrofia dell'utero e mucificazione della vagina a dosi ≥ 6 mg/kg/die somministrate due volte al giorno, equivalenti a 0,09 volte l'esposizione umana basata sull' AUC_{0-12} alla dose raccomandata. Non sono stati osservati effetti istologici sui tratti riproduttivi maschili o femminili nelle scimmie cynomolgus o nei tratti riproduttivi maschili nei ratti a dosi risultanti in esposizioni fino a 8 volte (nella scimmia) o 13 volte (nel ratto) l'esposizione umana alla dose raccomandata in base all' AUC_{0-12} .

Sono stati condotti studi sullo sviluppo embrio-fetale nei conigli e nei ratti. Nelle coniglie gravide, sono stati osservati aumento dei riassorbimenti, riduzione delle percentuali di feti vivi e malformazioni scheletriche, viscerali ed esterne nei feti a ≥ 90 mg/kg/die; a questa dose l'esposizione materna è all'incirca equivalente all'esposizione umana alla dose raccomandata in base all'AUC. Nei ratti femmine gravide sono stati osservati riduzione del peso corporeo materno e aumento del peso corporeo a dosi ≥ 90 mg/kg/die. Effetti sui feti in termini di riduzione del peso e di ritardo dell'ossificazione sono stati osservati a ≥ 120 mg/kg/die; a questa dose, l'esposizione materna è all'incirca 6 volte superiore all'esposizione umana alla dose raccomandata in base all'AUC.

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

Nucleo della compressa

Copovidone (E1208)

Crospovidone (E1202)

Sodio cloruro

Potassio cloruro (E508)

Sodio idrogeno carbonato (E500)

Silice colloidale anidra (E551)

Magnesio stearato

Cellulosa microcristallina

Film di rivestimento

Poli(vinil alcol) (E1203)

Titanio diossido (E171)

Macrogol 4000 (E1521)

Talco (E553b)

Ferro ossido giallo (E172)

6.2 Incompatibilità

Non pertinente.

6.3 Periodo di validità

2 anni.

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

Questo medicinale non richiede alcuna condizione particolare di conservazione.

6.5 Natura e contenuto del contenitore

Blister in oPA/Al/PVC chiusi con foglio di alluminio.

TUKYSA 50 mg compresse rivestite con film

Ogni scatola contiene 88 compresse rivestite con film (11 blister da 8 compresse ciascuno).

TUKYSA 150 mg compresse rivestite con film

Ogni scatola contiene 84 compresse rivestite con film (21 blister da 4 compresse ciascuno).

È possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento

Il medicinale non utilizzato e i rifiuti derivati da tale medicinale devono essere smaltiti in conformità alla normativa locale vigente.

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

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

8. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

TUKYSA 50 mg compresse rivestite con film: EU/1/20/1526/001
TUKYSA 150 mg compresse rivestite con film: EU/1/20/1526/002

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

11 febbraio 2021

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

Informazioni più dettagliate su questo medicinale sono disponibili sul sito web dell'Agenzia europea dei medicinali, <http://www.ema.europa.eu>.

ALLEGATO II

- A. PRODUTTORE(I) RESPONSABILE(I) DEL RILASCIO DEI LOTTI**
- B. CONDIZIONI O LIMITAZIONI DI FORNITURA E UTILIZZO**
- C. ALTRE CONDIZIONI E REQUISITI DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**
- D. CONDIZIONI O LIMITAZIONI PER QUANTO RIGUARDA L'USO SICURO ED EFFICACE DEL MEDICINALE**

A. PRODUTTORE RESPONSABILE DEL RILASCIO DEI LOTTI

Nome e indirizzo del produttore responsabile del rilascio dei lotti

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

B. CONDIZIONI O LIMITAZIONI DI FORNITURA E UTILIZZO

Medicinale soggetto a prescrizione medica limitativa (vedere allegato I: riassunto delle caratteristiche del prodotto, paragrafo 4.2).

C. ALTRE CONDIZIONI E REQUISITI DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

• Rapporti periodici di aggiornamento sulla sicurezza (PSUR)

I requisiti per la presentazione degli PSUR per questo medicinale sono definiti nell'elenco delle date di riferimento per l'Unione europea (elenco EURD) di cui all'articolo 107 *quater*, paragrafo 7, della Direttiva 2001/83/CE e successive modifiche, pubblicato sul sito web dell'Agenzia europea dei medicinali.

D. CONDIZIONI O LIMITAZIONI PER QUANTO RIGUARDA L'USO SICURO ED EFFICACE DEL MEDICINALE

• Piano di gestione del rischio (RMP)

Il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio deve effettuare le attività e le azioni di farmacovigilanza richieste e dettagliate nel RMP approvato e presentato nel modulo 1.8.2 dell'autorizzazione all'immissione in commercio e in ogni successivo aggiornamento approvato del RMP.

Il RMP aggiornato deve essere presentato:

- su richiesta dell'Agenzia europea dei medicinali;
- ogni volta che il sistema di gestione del rischio è modificato, in particolare a seguito del ricevimento di nuove informazioni che possono portare a un cambiamento significativo del profilo beneficio/rischio o a seguito del raggiungimento di un importante obiettivo (di farmacovigilanza o di minimizzazione del rischio).

- **Obbligo di condurre attività post-autorizzative**

Il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio deve completare, entro la tempistica stabilita, le seguenti attività:

Descrizione	Tempistica
Studio di efficacia pos-tautorizzativo (PAES): Per indagare ulteriormente l'efficacia di tucatinib in associazione a trastuzumab e capecitabina per il trattamento di pazienti adulti affetti da cancro della mammella localmente avanzato o metastatico HER2-positivo che abbiano ricevuto almeno 2 precedenti regimi di trattamento anti-HER2, il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio deve presentare l'analisi finale relativa a OS e PFS dello studio HER2CLIMB.	30 giugno 2023

Agenzia Italiana del Farmaco