

MONOGRAPHIE DE PRODUIT
INCLUANT LES RENSEIGNEMENTS POUR LE PATIENT SUR LE MÉDICAMENT

Pr **TUKYSA™**

Comprimés de tucatinib

Comprimés de 50 mg et de 150 mg, par voie orale

Inhibiteur de protéine kinase (XXX)

Seagen Inc.
21823, 30th Drive S.E.
Bothell, WA
98021

Date d'approbation
initiale :
03 JUIN 2020

Importateur/distributeur canadien :
Seagen Canada Inc.
302 & 302A - 2233 Argentia Road
Mississauga, ON
L5N 2X7

Date de revision :
8 juillet 2021

TUKYSA est une marque de commerce de Seagen Inc.

Numéro de contrôle de la présentation : 252823

RÉCENTES MODIFICATIONS IMPORTANTES DE L'ÉTIQUETTE

Sans objet

TABLEAU DES MATIÈRES

RÉCENTES MODIFICATIONS IMPORTANTES DE L'ÉTIQUETTE	2
TABLEAU DES MATIÈRES	2
PARTIE I : RENSEIGNEMENTS POUR LE PROFESSIONNEL DE LA SANTÉ	4
1 INDICATIONS	4
1.1 Enfants	4
1.2 Personnes âgées	4
2 CONTRE-INDICATIONS	4
3 ENCADRÉ « MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS IMPORTANTES »	5
4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION	5
4.1 Considérations posologiques	5
4.2 Dose recommandée et modification posologique	5
4.3 Dose oubliée	9
5 SURDOSAGE	9
6 FORMES POSOLOGIQUES, CONCENTRATION, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT	9
7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS	10
7.1 Populations particulières	12
7.1.1 Femmes enceintes	12
7.1.2 Allaitement	12
7.1.3 Enfants	13
7.1.4 Personnes âgées	13
8 EFFETS INDÉSIRABLES	13
8.1 Aperçu des effets indésirables	13
8.2 Effets indésirables du médicament identifiés lors des essais cliniques	14
8.3 Effets indésirables peu courants du médicament identifiés lors des essais cliniques	15
8.4 Résultats de laboratoire anormaux : hématologie, chimie clinique et autres données quantitatives	16
9 INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES	17
9.1 Aperçu	17
9.2 Interactions médicament-médicament	17
9.3 Interactions médicament-aliment	20
9.4 Interactions médicament-plante médicinale	20
9.5 Interactions médicament-épreuves de laboratoire	20
10 MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE	21
10.1 Mode d'action	21

10.2	Pharmacodynamique	21
10.3	Pharmacocinétique	21
11	ENTREPOSAGE, STABILITÉ ET TRAITEMENT	23
12	INSTRUCTIONS PARTICULIÈRES DE MANIPULATION	23
PARTIE II : INFORMATIONS SCIENTIFIQUES		24
13	INFORMATIONS PHARMACEUTIQUES	24
14	ESSAIS CLINIQUES	25
14.1	Plan de l'essai et aspects démographiques de l'étude	25
14.2	Résultats de l'étude	27
15	MICROBIOLOGIE	30
16	TOXICOLOGIE NON CLINIQUE	30
RENSEIGNEMENTS POUR LE PATIENT SUR LE MÉDICAMENT		32

PARTIE I : RENSEIGNEMENTS POUR LE PROFESSIONNEL DE LA SANTÉ

1 INDICATIONS

TUKYSA (tucatinib) est indiqué en association avec le trastuzumab et la capécitabine pour le traitement des patients atteints d'un cancer du sein HER2 positif non résécable, localement avancé ou métastatique, y compris les patients présentant des métastases cérébrales et ayant auparavant reçu un traitement par trastuzumab, pertuzumab et trastuzumab emtansine, pris séparément ou en association.

Les données cliniques étayant l'efficacité de TUKYSA en association avec le trastuzumab et la capécitabine sont limitées aux patients ayant reçu au moins une thérapie dirigée contre HER2 dans le contexte métastatique.

1.1 Enfants

Enfants (< 18 ans) :

Santé Canada ne dispose d'aucune donnée; par conséquent, l'indication chez la population pédiatrique n'est pas autorisée par Santé Canada.

1.2 Personnes âgées

Personnes âgées (≥ 65 ans) :

Dans l'essai HER2CLIMB, 116 patients sur 612 (19 %) étaient âgés de 65 ans et plus. En général, aucune différence concernant l'efficacité n'a été signalée entre ces patients et les patients plus jeunes. Des différences concernant l'innocuité ont été observées entre les patients âgés de 65 ans et plus et les patients plus jeunes dans le groupe TUKYSA; les patients âgés de 65 ans et plus étaient plus susceptibles de présenter un événement indésirable grave et plus susceptibles d'arrêter TUKYSA en comparaison avec les patients de moins de 65 ans (voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Populations particulières, Personnes âgées).

2 CONTRE-INDICATIONS

TUKYSA est contre-indiqué chez les patients qui présentent une hypersensibilité à ce médicament ou à l'un des ingrédients de la formulation de ce dernier, incluant les ingrédients non médicinaux, ou à un composant du contenant. Pour obtenir une liste complète, veuillez consulter la section FORMES POSOLOGIQUES, CONCENTRATION, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT.

Consultez les monographies de produit de la capécitabine et du trastuzumab pour plus de renseignements sur les contre-indications de ces médicaments.

3 ENCADRÉ « MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS IMPORTANTES »

Mises en garde et précautions importantes

- TUKYSA en association avec le trastuzumab et la capécitabine peut causer une diarrhée grave entraînant une déshydratation, une lésion rénale aiguë et le décès. Un traitement par antidiarrhéiques pourrait être indiqué (voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Diarrhée).
- TUKYSA peut causer une hépatotoxicité grave; surveiller la transaminase et la bilirubine (voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Hépatotoxicité).
- TUKYSA pourrait nuire au fœtus et causer une malformation congénitale s'il est administré à une femme enceinte (voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Santé sexuelle et Populations particulières, Femmes enceintes).

4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION

4.1 Considérations posologiques

Les comprimés de TUKYSA devraient être avalés entiers. Les comprimés ne doivent être ni mâchés, ni écrasés, ni coupés avant d'être avalés.

4.2 Dose recommandée et modification posologique

La dose recommandée de TUKYSA est 300 mg (deux comprimés de 150 mg) pris deux fois par jour par voie orale, en association avec le trastuzumab et la capécitabine jusqu'à progression de la maladie ou toxicité inacceptable (voir le tableau 1). Pour plus de détails sur la posologie et l'administration concomitante des deux médicaments, le trastuzumab et la capécitabine, consultez leur monographie de produit respective.

Tableau 1 : Posologie recommandée

Traitement	Dose	Jours de traitement	Administration par rapport à la consommation de nourriture
TUKYSA	300 mg par voie orale deux fois par jour	À prendre en continu	Prendre avec ou sans nourriture
Capécitabine	1 000 mg/m ² par voie orale deux fois par jour	Jours 1 à 14, tous les 21 jours	Prendre dans les 30 minutes après les repas
Trastuzumab <u>Posologie intraveineuse</u> Dose initiale Doses subséquentes OU <u>Posologie sous-cutanée</u>	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

TUKYSA devrait être pris à peu près aux mêmes heures, tous les jours, à environ 12 heures d'intervalle, avec ou sans nourriture. TUKYSA peut être pris en même temps que la capécitabine.

Patients atteints d'insuffisance hépatique

Pour les patients présentant une insuffisance hépatique sévère à la référence (score C de Child-Pugh), réduire la dose de départ de TUKYSA à 200 mg par voie orale, deux fois par jour (voir MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE, Pharmacocinétique)

Aucune modification de dose de départ n'est nécessaire chez les patients présentant une insuffisance hépatique légère (score A de Child-Pugh) ou modérée (score B de Child-Pugh) à la référence.

Patients atteints d'insuffisance rénale

TUKYSA en association avec la capécitabine et le trastuzumab ne peut pas être utilisé chez les patients présentant une insuffisance rénale sévère (clairance de la créatinine [ClCr] < 30 mL/min), car la capécitabine est contre-indiquée chez les patients présentant une insuffisance rénale sévère.

Aucune modification de dose de départ n'est nécessaire chez les patients présentant une insuffisance rénale légère à modérée à la référence (ClCr ≥ 30 mL/min) (voir MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE, Pharmacocinétique).

Utilisation concomitante avec des inhibiteurs puissants du CYP2C8

Éviter l'utilisation concomitante de TUKYSA avec des inhibiteurs puissants du CYP2C8. Si

l'utilisation concomitante avec un inhibiteur puissant du CYP2C8 ne peut être évitée, réduire la dose de départ de TUKYSA à 100 mg, deux fois par jour, et augmenter la surveillance de la toxicité liée au tucatinib. Après l'arrêt de l'inhibiteur puissant du CYP2C8 pendant 3 demi-vies d'élimination, reprendre la dose de TUKYSA qui était prise avant de commencer l'inhibiteur (voir INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES).

Enfants (< 18 ans)

L'indication chez cette population de patients n'est pas autorisée par Santé Canada.

Personnes âgées (≥ 65 ans)

Aucune modification de dose de départ n'est nécessaire chez les patients de 65 ans et plus (voir MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE, Pharmacocinétique).

Modifications posologiques en cas d'effets indésirables

Les modifications posologiques recommandées pour TUKYSA pour les patients présentant des effets indésirables se trouvent aux tableaux 2 à 3. Consultez les monographies de produit du trastuzumab et de la capécitabine, médicaments administrés de façon concomitante, pour les modifications posologiques concernant les toxicités soupçonnées d'être causées par ces deux thérapies.

Tableau 2 : Schéma de réduction de la dose de TUKYSA

Dose administrée	Dose de TUKYSA
Dose de départ	300 mg deux fois par jour
Première réduction de dose	250 mg deux fois par jour
Deuxième réduction de dose	200 mg deux fois par jour
Troisième réduction de dose	150 mg deux fois par jour ¹

1. Arrêter TUKYSA de façon permanente chez les patients qui ne peuvent pas tolérer 150 mg deux fois par jour.

Tableau 3 : Modifications posologiques de TUKYSA en cas d'effets indésirables

Effets indésirables¹	Sévérité	Modification posologique de TUKYSA
Diarrhée	Grade III sans antidiarrhéique	Commencer ou intensifier le traitement médical approprié. Suspendre la dose de TUKYSA jusqu'au rétablissement de valeurs de grade I ou inférieur, puis reprendre TUKYSA à la même dose.
	Grade III avec un antidiarrhéique	Commencer ou intensifier le traitement médical approprié. Suspendre la dose de TUKYSA jusqu'au rétablissement de valeurs de grade I ou inférieur, puis reprendre TUKYSA à la dose la plus faible suivante.
	Grade IV	Arrêter TUKYSA de façon permanente.
Hépatotoxicité	Élévation du taux de la bilirubine de grade II (> 1,5 – ≤ 3 x LSN)	Suspendre la dose de TUKYSA jusqu'au rétablissement de valeurs de grade I ou inférieur, puis reprendre TUKYSA à la même dose.
	Élévation du taux d'ALT ou d'AST de grade III (> 5 – ≤ 20 x LSN) OU Élévation du taux de la bilirubine de grade III (> 3 – ≤ 10 x LSN)	Suspendre la dose de TUKYSA jusqu'à atteindre les valeurs de sévérité de grade I ou inférieur. Puis reprendre TUKYSA à la dose plus faible suivante.
	Élévation du taux d'ALT ou d'AST de grade IV (> 20 x LSN) OU Élévation du taux de la bilirubine de grade IV (> 10 x LSN)	Arrêter TUKYSA de façon permanente.
	ALT ou AST > 3 x LSN ET Bilirubine > 2 x LSN	Arrêter TUKYSA de façon permanente.

Autres effets indésirables	Grade III	Suspendre la dose de TUKYSA jusqu'à atteindre les valeurs de sévérité de grade I ou inférieur. Puis reprendre TUKYSA à la dose plus faible suivante.
	Grade IV	Arrêter TUKYSA de façon permanente.

LSN : limite supérieure de la normale; ALT : alanine aminotransférase; AST : aspartate aminotransférase

1. Classés selon les critères communs de terminologie pour les événements indésirables (CTCAE), version 4.03

4.3 Dose oubliée

Si le patient oublie une dose ou la vomit, il doit prendre la dose suivante à l'heure prévue.

5 SURDOSAGE

Il n'existe aucun antidote particulier, et le bénéfice d'une hémodialyse pour traiter une surdose de TUKYSA demeure inconnu. En cas de surdose, suspendre TUKYSA et mettre en place des mesures générales de soutien.

Pour traiter une surdose soupçonnée, communiquez avec le centre antipoison de votre région.

6 FORMES POSOLOGIQUES, CONCENTRATION, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT

Tableau 4 : Formes posologiques, concentration, composition et conditionnement

Voie d'administration	Forme posologique et concentration	Ingrédients non médicaux
Orale	Comprimés de 50 mg : ronds, convexes, jaunes, pelliculés, portant l'inscription « TUC » d'un côté et « 50 » de l'autre.	<u>Noyau du comprimé</u> Silice colloïdale Copovidone Crospovidone Chlorure de potassium Bicarbonate de sodium
	Comprimés de 150 mg : ovales, jaunes, pelliculés, portant l'inscription « TUC » d'un côté et « 150 » de l'autre.	Chlorure de sodium Stéarate de magnésium Cellulose microcristalline <u>Enrobage</u> Alcool polyvinylique Dioxyde de titane Macrogol/polyéthylène glycol Talc Oxyde de fer jaune non irradié

7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS

Généralités

Les patients atteints de métastases cérébrales et nécessitant une thérapie locale immédiate ont été exclus de l'étude pivot HER2CLIMB. Ces patients devraient subir une thérapie ciblée du système nerveux central (SNC) avant d'être traités par TUKYSA, le cas échéant (voir ESSAIS CLINIQUES).

Conduite de véhicules et utilisation de machines

La prudence est requise lors de la conduite d'un véhicule motorisé ou lors de l'utilisation d'une machine dangereuse.

Manifestations gastriques

Diarrhée

Des cas de diarrhée, y compris des événements graves, ont été signalés durant le traitement par TUKYSA en association avec le trastuzumab et la capécitabine (voir EFFETS INDÉSIRABLES). Dans l'essai HER2CLIMB, 81 % des patients qui ont reçu TUKYSA ont développé une diarrhée, notamment 12 % ont développé une diarrhée de grade III et 0,5 % une diarrhée de grade IV. Les deux patients qui ont développé une diarrhée de grade IV sont décédés par la suite; la diarrhée ayant contribué au décès. Le temps médian écoulé jusqu'à l'apparition du premier épisode de diarrhée était de 12 jours; 80 % des événements diarrhée se sont résolus, avec un temps médian écoulé jusqu'à la résolution de 8 jours. La diarrhée a entraîné des réductions de dose de TUKYSA chez 6 % des patients et l'arrêt de TUKYSA chez 1 % des patients. L'utilisation prophylactique des antidiarrhéiques n'était pas imposée dans l'essai HER2CLIMB.

Si une diarrhée se déclare, administrer des antidiarrhéiques selon le tableau clinique. En fonction de la gravité de la diarrhée, interrompre la dose, puis réduire la dose ou arrêter TUKYSA de façon permanente (voir POSOLOGIE ET ADMINISTRATION) et consulter les sections concernant l'innocuité et les modifications de dose des monographies de produit du trastuzumab et de la capécitabine. Effectuer des tests diagnostiques selon le tableau clinique pour exclure toute cause infectieuse de diarrhée de grade III ou IV ou de diarrhée, quel que soit le grade, présentant des complications (déshydratation, fièvre, neutropénie).

Stomatite

Des cas de stomatite ont été signalés durant le traitement par TUKYSA en association avec le trastuzumab et la capécitabine. Dans l'essai HER2CLIMB, 32 % des patients qui ont reçu TUKYSA ont développé une stomatite, parmi ceux-ci 2,5 % ont développé une stomatite de grade III.

Si une stomatite se déclare, suivre les recommandations de modification de dose du tableau 3 (voir POSOLOGIE ET ADMINISTRATION) et consulter les sections concernant l'innocuité et les modifications de dose des monographies de produit du trastuzumab et de la capécitabine.

Affections hépatiques/biliaires/pancréatiques

Hépatotoxicité

Des cas d'hépatotoxicité, y compris des cas d'hépatotoxicité grave, ont été signalés durant le traitement par TUKYSA. Dans l'essai HER2CLIMB, le temps médian écoulé jusqu'à l'apparition des élévations du taux d'ALT, d'AST ou de bilirubine, tous grades confondus, était de 36 jours; 84 % des événements se sont résolus, avec un temps médian écoulé jusqu'à la résolution de 22 jours. Dans l'essai HER2CLIMB, 8 % des patients qui ont reçu TUKYSA montraient une élévation de l'ALT > 5 fois la LSN, 6 % montraient une élévation de l'AST > 5 fois la LSN, et 1,5 % montraient une élévation de la bilirubine > 3 fois la LSN (grade III ou supérieur); 2 % des patients montraient une élévation de l'AST et/ou de l'ALT > 10 fois la LSN. L'hépatotoxicité a entraîné une réduction de dose de TUKYSA chez 8 % des patients et l'arrêt de TUKYSA chez 1,5 % des patients.

En fonction de la gravité de l'hépatotoxicité, interrompre la dose, puis réduire la dose ou arrêter TUKYSA de façon permanente (voir POSOLOGIE ET ADMINISTRATION).

Les patients présentant une maladie hépatique chronique connue ou porteurs de l'hépatite B ou C ont été exclus de l'étude pivot. Les patients présentant des anomalies pré-existantes de la fonction hépatique d'après les épreuves de laboratoire (bilirubine totale > 1,5 × LSN, ou AST/ALT > 2,5 × LSN, ou AST/ALT > 5 × LSN en présence de métastases hépatiques) ont été exclus des essais cliniques sur TUKYSA.

Surveillance et épreuves de laboratoire

Surveillance de la fonction hépatique

Avant de commencer TUKYSA, surveiller l'ALT, l'AST et la bilirubine toutes les trois semaines et selon le tableau clinique.

Élévation de la créatinine

Bien qu'elle ne soit pas un effet indésirable, l'élévation du taux de la créatinine sérique a été observée chez 14 % des patients traités par TUKYSA à cause d'une inhibition du transport tubulaire rénal de la créatinine sans influencer la filtration glomérulaire. Dans les études cliniques, les élévations du taux de la créatinine sérique (élévation moyenne de 30 %) survenues dans les 21 premiers jours du traitement par TUKYSA sont restées élevées mais stables tout au long du traitement et ont disparu après l'arrêt du traitement. Il est possible d'envisager d'autres marqueurs, tels que l'azote uréique sanguin (BUN), la cystatine C ou le taux de filtration glomérulaire (TFG) calculé (ne se basant pas sur la créatinine), pour déterminer si la fonction rénale est altérée.

Santé sexuelle

Reproduction

Test de grossesse

Vérifier l'état de grossesse des patientes en âge de procréer avant de débiter la prise de TUKYSA (voir Populations particulières).

Contraception

Aviser les patientes en âge de procréer des risques pour le fœtus. Aviser les femmes en âge de procréer d'utiliser une méthode contraceptive efficace durant le traitement et pendant au moins 1 semaine après la prise de la dernière dose (voir Populations particulières).

Aviser les patients masculins dont les partenaires sont enceintes, pourraient l'être ou

pourraient le devenir, d'utiliser une méthode contraceptive barrière efficace durant le traitement par TUKYSA et pendant au moins 1 semaine après la prise de la dernière dose de TUKYSA. Il est aussi déconseillé aux patients masculins de faire des dons de sperme ou de conserver leur sperme durant le traitement et pendant au moins le premier mois suivant la dernière dose de TUKYSA.

Fertilité

Aucune étude portant sur la fertilité chez les femmes ou les hommes n'a été menée.

Selon les résultats d'études sur les animaux, TUKYSA pourrait nuire à la fertilité masculine et féminine (voir TOXICOLOGIE NON CLINIQUE).

Affections de la peau

Érythrodysesthésie palmo-plantaire

Des cas d'érythrodysesthésie palmo-plantaire (syndrome main-pied) ont été signalés durant le traitement par TUKYSA en association avec le trastuzumab et la capécitabine. Dans l'essai HER2CLIMB, 63 % des patients qui ont reçu TUKYSA ont développé une érythrodysesthésie palmo-plantaire, parmi ceux-ci 13 % ont développé une érythrodysesthésie palmo-plantaire de grade III.

Si une érythrodysesthésie palmo-plantaire se déclare, suivre les recommandations de modification de dose du tableau 3 (voir POSOLOGIE ET ADMINISTRATION) et consulter les sections concernant l'innocuité et les modifications de dose des monographies de produit du trastuzumab et de la capécitabine.

7.1 Populations particulières

7.1.1 Femmes enceintes

Grossesse

Selon les résultats d'études sur les animaux, TUKYSA pourrait nuire au fœtus. Il n'existe aucune donnée sur l'utilisation de TUKYSA chez les femmes enceintes. TUKYSA ne devrait pas être utilisé chez les femmes enceintes. Si la patiente devient enceinte pendant qu'elle prend TUKYSA, la patiente doit être informée du danger potentiel pour le fœtus.

Dans les études sur les animaux, l'administration de TUKYSA à des lapines enceintes durant l'organogenèse, à des expositions similaires à celles chez les patients, a entraîné des malformations (voir TOXICOLOGIE NON CLINIQUE).

7.1.2 Allaitement

Il n'existe aucune donnée sur la présence de tucatinib ou ses métabolites dans le lait humain ou animal ou sur ses effets sur le nourrisson allaité ou sur la production de lait.

Parce que de nombreux médicaments sont excrétés dans le lait humain et en raison du risque d'effets indésirables graves attribuables à TUKYSA chez les nourrissons allaités, il convient d'aviser les femmes qui allaitent de ne pas allaiter pendant la prise de TUKYSA et pendant au moins 1 semaine après la prise de la dernière dose.

7.1.3 Enfants

Santé Canada ne dispose d'aucune donnée; par conséquent, l'indication chez la population pédiatrique n'est pas autorisée par Santé Canada.

7.1.4 Personnes âgées

Dans l'essai HER2CLIMB, 116 patients sur 612 (19 %) étaient âgés de 65 ans et plus. En général, aucune différence concernant l'efficacité n'a été signalée entre ces patients et les patients plus jeunes. Des différences concernant l'innocuité ont été observées entre les patients âgés de 65 ans et plus et les patients plus jeunes dans le groupe TUKYSA et le groupe témoin. Chez les patients de 65 ans et plus, l'incidence d'événements indésirables graves était de 34 % et de 36 % chez les patients recevant TUKYSA et le placebo, respectivement; chez les patients de moins de 65 ans, l'incidence d'événements indésirables graves était de 24 % et de 25 %, respectivement. Dans le groupe TUKYSA, la diarrhée et le vomissement ont été les événements indésirables les plus fréquents et sont survenus chez 9 % et 6 % des patients de 65 ans et plus en comparaison avec 3 % et 2 % chez les patients de moins de 65 ans, respectivement. De plus grandes incidences de diarrhée et de vomissement, de grade III ou supérieur, ont été observées chez les patients de 65 ans et plus (17 % et 7 %, respectivement) en comparaison aux patients âgés de moins de 65 ans (12 % et 2 %, respectivement) dans le groupe TUKYSA de l'essai HER2CLIMB. Des taux plus élevés d'arrêt du traitement en raison d'événements indésirables ont été observés dans les deux groupes de traitement chez les patients de 65 ans et plus (9,8 % dans le groupe TUKYSA et 9,1 % dans le groupe témoin) en comparaison aux patients âgés de moins de 65 ans (4,7 % dans le groupe TUKYSA et 1,8 % dans le groupe témoin).

8 EFFETS INDÉSIRABLES

8.1 Aperçu des effets indésirables

Les données décrites dans cette section reflètent une exposition au TUKYSA en association avec le trastuzumab et la capécitabine tirées de l'essai HER2CLIMB, un essai international, à répartition aléatoire, à double insu, contrôlé par placebo, à comparateur actif chez les patients atteints d'un cancer du sein HER2 positif non résécable, localement avancé ou métastatique qui ont déjà reçu au moins une dose du médicament à l'étude.

La durée médiane d'exposition au TUKYSA ou placebo était de 5,8 mois (plage, < 0,1 à 35,1) en comparaison à 4,4 mois (plage, < 0,1 à 24) dans le groupe témoin.

Les patients traités par TUKYSA ont présenté des incidences plus élevées d'événements indésirables survenus au cours du traitement (99,3 % contre 97 %), d'événements de grade III-IV (53,2 % contre 45,7 %) et d'événements indésirables liés au traitement (85 % contre 73 %) que ceux traités par placebo.

Les événements indésirables les plus fréquents, survenus au cours du traitement chez les patients ayant reçu TUKYSA (≥ 20 %) ont été la diarrhée, l'érythrodysesthésie palmo-plantaire, la nausée, la fatigue, l'hépatotoxicité, le vomissement, la stomatite, la perte d'appétit, la douleur abdominale, la céphalée, l'anémie et l'éruption cutanée.

Des événements indésirables graves sont survenus chez 26 % des patients traités par TUKYSA en comparaison avec 27 % des patients traités par placebo + trastuzumab +

capécitabine (groupe témoin). Les effets indésirables graves les plus fréquents ($\geq 2\%$) chez les patients traités par TUKYSA ont été la diarrhée (4 %), le vomissement (2 %), la nausée (2 %), la douleur abdominale (2 %) et les convulsions (2 %).

Des événements indésirables ayant entraîné un décès sont survenus chez 2 % des patients traités par TUKYSA en comparaison avec 3 % des patients traités par placebo dans le groupe témoin. Les événements ayant entraîné un décès dans le groupe TUKYSA incluaient la mort subite, la sepsie, la déshydratation et le choc cardiogène.

Les événements indésirables ont conduit 6 % des patients dans le groupe TUKYSA à arrêter le traitement TUKYSA/placebo en comparaison avec 3 % des patients pour le groupe témoin; les événements indésirables les plus fréquents ayant conduit à l'arrêt de TUKYSA ont été la diarrhée (1 %) et l'élévation du taux d'ALT (1 %). Les événements indésirables ont conduit 21 % des patients traités par TUKYSA à une réduction de dose en comparaison avec 11 % des patients dans le groupe témoin; les événements indésirables les plus fréquents ayant conduit à une réduction de dose de TUKYSA ont été la diarrhée (6 %), l'élévation du taux d'ALT (5 %) et l'élévation du taux d'AST (4 %).

8.2 Effets indésirables du médicament identifiés lors des essais cliniques

Puisque les essais cliniques sont menés dans des conditions très particulières, les taux d'effets indésirables qui y sont observés ne reflètent pas nécessairement les taux observés en pratique, et ces taux ne doivent pas être comparés aux taux observés dans le cadre d'essais cliniques portant sur un autre médicament. Les renseignements sur les effets indésirables qui sont tirés d'essais cliniques s'avèrent utiles pour déterminer les événements indésirables associés aux médicaments et pour évaluer ces taux.

Les événements indésirables survenus au cours du traitement, signalés par les patients de l'essai HER2CLIMB, sont résumés dans le tableau 5.

Tableau 5 : Déclaration des événements indésirables survenus au cours du traitement ($\geq 10\%$) chez les patients ayant reçu TUKYSA et avec une différence entre les groupes de $\geq 5\%$ en comparaison avec le placebo dans l'essai HER2CLIMB (tous grades confondus)

Classification par discipline médicale Terme préférentiel	TUKYSA + trastuzumab + capécitabine N = 404			Placebo + trastuzumab + capécitabine N = 197		
	Tous grades confondus n (%)	Grade III n (%)	Grade IV n (%)	Tous grades confondus n (%)	Grade III n (%)	Grade IV n (%)
Affections hématologiques et du système lymphatique						
Anémie ¹	85 (21)	15 (3,7)	0 (0)	25 (13)	5 (2,5)	0 (0)
Affections gastro-intestinales						
Diarrhée	327 (81)	50 (12)	2 (0,5)	105 (53)	17 (9)	0 (0)
Nausée	236 (58)	15 (3,7)	0 (0)	86 (44)	6 (3)	0 (0)

Vomissement	145 (36)	12 (3)	0 (0)	50 (25)	7 (3,6)	0 (0)
Stomatite ²	131 (32)	10 (2,5)	0 (0)	42 (21)	1 (0,5)	0 (0)
Affections hépatobiliaires						
Hépatotoxicité ³	169 (42)	37 (9)	1 (0,2)	47 (24)	7 (3,6)	0 (0)
Investigations						
Élévation de la créatinine ⁴	56 (14)	0 (0)	0 (0)	3 (1,5)	0 (0)	0 (0)
Perte de poids	54 (13)	4 (1)	0 (0)	11 (6)	1 (0,5)	(0)
Troubles du métabolisme et de la nutrition						
Perte d'appétit	100 (25)	2 (0,5)	0 (0)	39 (20)	0 (0)	0 (0)
Affections musculosquelettiques et du tissu conjonctif						
Arthralgie	59 (15)	2 (0,5)	0 (0)	9 (4,6)	1 (0,5)	0 (0)
Affections du système nerveux						
Neuropathie périphérique ⁵	54 (13)	2 (0,5)	(0)	13 (7)	2 (1)	0 (0)
Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales						
Épistaxis	47 (12)	0 (0)	0 (0)	9 (5)	0 (0)	0 (0)
Affections de la peau et du tissu sous-cutané						
Érythrodysesthésie palmo-plantaire	256 (63)	53 (13)	0 (0)	104 (53)	18 (9)	0 (0)
Éruption cutanée	82 (20)	3 (0,7)	0 (0)	29 (15)	1 (0,5)	0 (0)

1. L'anémie inclut l'anémie, la baisse du taux d'hémoglobine et l'anémie normocytaire
2. La stomatite inclut la stomatite, la douleur oropharyngée, la gêne oropharyngée, l'ulcération buccale, la douleur buccale, l'ulcération labiale, la glossodynie, les ampoules linguales, les ampoules labiales, dysesthésie buccale, l'ulcération linguale, l'ulcère aphteux
3. L'hépatotoxicité inclut l'hyperbilirubinémie, l'augmentation du taux de bilirubine dans le sang, l'augmentation de la bilirubine conjuguée, l'augmentation de l'alanine aminotransférase, l'augmentation des transaminases, l'hépatotoxicité, l'augmentation de l'aspartate aminotransférase, l'augmentation des résultats des tests de la fonction hépatique, lésion hépatique et la lésion hépatocellulaire
4. À cause d'une inhibition du transport tubulaire rénal de la créatinine sans influencer la filtration glomérulaire
5. La neuropathie périphérique inclut la neuropathie périphérique sensorielle, neuropathie périphérique, neuropathie périphérique motrice et neuropathie périphérique sensomotrice
6. L'éruption cutanée inclut l'exanthème maculo-papuleux, l'éruption, la dermatite acnéiforme, l'érythème, l'éruption maculaire, l'éruption papuleuse, l'éruption pustuleuse, l'éruption prurigineuse, l'éruption érythémateuse, l'exfoliation cutanée, l'urticaire, la dermatite allergique, l'érythème palmaire, l'érythème plantaire, la toxicité cutanée et la dermatite

8.3 Effets indésirables peu courants du médicament identifiés lors des essais cliniques

Les événements indésirables supplémentaires cliniquement importants, sans égard à la relation causale avec TUKYSA, qui sont survenus chez < 10 % des patients traités par TUKYSA en association avec le trastuzumab et la capécitabine incluent :

Troubles cardiaques : insuffisance cardiaque, palpitations

Affections gastro-intestinales : dysphagie, hémorragie rectale

Troubles généraux et anomalies au site d'administration : gêne thoracique, syndrome pseudo-grippal, douleur thoracique non cardiaque, œdème périphérique, pyrexie

Infections et infestations : choc septique

Investigations : diminution du taux de filtration glomérulaire, diminution du nombre des neutrophiles, diminution du nombre de plaquettes

Troubles du métabolisme et de la nutrition : déshydratation, hyperglycémie, hypernatrémie, hypoglycémie

Affections musculosquelettiques et du tissu conjonctif : faiblesse musculaire

Affections du système nerveux : léthargie, convulsions

Affections psychiatriques : dépression

Affections du rein et des voies urinaires : dysurie, incontinence urinaire

Affections des organes de reproduction et du sein : hémorragie vaginale

Affections de la peau et du tissu sous-cutané : alopecie, suées nocturnes, ulcère cutané

Affections vasculaires : hypotension

8.4 Résultats de laboratoire anormaux : hématologie, chimie clinique et autres données quantitatives

Tableau 6 : Résultats de laboratoire anormaux (≥ 20 %) s'aggravant par rapport à la référence chez les patients qui ont reçu TUKYSA, et avec une différence entre les groupes de ≥ 5 % en comparaison avec le placebo dans l'essai HER2CLIMB

	TUKYSA + trastuzumab + capécitabine ¹		Placebo + trastuzumab + capécitabine ¹	
	Tous grades confondus n (%)	Grade III ou supérieur n (%)	Tous grades confondus n (%)	Grade III ou supérieur n (%)
Hématologie				
Baisse du taux de l'hémoglobine	234 (59)	13 (3,3)	100 (51)	3 (1,5)
Chimie				

Baisse du taux de phosphate	221 (57)	30 (8)	87 (45)	14 (7)
Élévation de la bilirubine	190 (47)	6 (1,5)	60 (30)	6 (3,1)
Élévation de l'ALT	185 (46)	31 (8)	54 (27)	1 (0,5)
Élévation de l'AST	171 (43)	23 (6)	49 (25)	2 (1)
Baisse du taux de magnésium	156 (40)	3 (0,8)	48 (25)	1 (0,5)
Baisse du taux de potassium ²	146 (36)	25 (6)	61 (31)	10 (5)
Élévation de la créatinine ³	132 (33)	0 (0)	12 (6)	0 (0)
Baisse du taux de sodium ⁴	114 (28)	10 (2,5)	46 (23)	4 (2)
Élévation de la phosphatase alcaline	103 (26)	2 (0,5)	34 (17)	0 (0)

1. Le dénominateur utilisé pour calculer le taux variait de 351 à 400 dans le groupe TUKYSA et de 173 à 197 dans le groupe témoin selon le nombre de patients ayant une valeur de référence et au moins une valeur post-traitement. Classés selon les critères communs de terminologie pour les événements indésirables du National Cancer Institute (NCI-CTCAE), version 4.03, pour les anomalies des épreuves de laboratoire, sauf pour l'élévation de la créatinine qui n'inclut que les patients montrant une élévation de la créatinine selon la définition de la limite supérieure de la normale pour les événements de grade I (CTCAE du NCI, version 5.0).
2. Les critères de laboratoire sont identiques pour les grades I et II.
3. À cause d'une inhibition du transport tubulaire rénal de la créatinine sans influencer la filtration glomérulaire.
4. Il n'existe aucune définition pour le grade II dans le CTCAE, version 4.03.

9 INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES

9.1 Aperçu

Le tucatinib est principalement métabolisé par le CYP2C8 ainsi que, dans une moindre mesure, par le CYP3A (voir MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE, Pharmacocinétique). L'utilisation concomitante de TUKYSA avec un inducteur modéré ou puissant du CYP2C8 ou un inducteur puissant du CYP3A peut diminuer l'exposition au tucatinib. L'utilisation concomitante de TUKYSA avec un inducteur modéré ou puissant du CYP2C8 peut augmenter l'exposition au tucatinib. Une administration concomitante du tucatinib avec l'itraconazole, un inhibiteur puissant du CYP3A, n'a pas entraîné une interaction médicamenteuse cliniquement significative.

9.2 Interactions médicament-médicament

La liste des médicaments indiqués dans ce tableau repose soit sur des études sur les interactions médicamenteuses soit sur les interactions possibles en raison de l'ampleur ou de la gravité anticipée de l'interaction.

Tableau 7 : Interactions médicament-médicament

Nom usuel	Source de preuves	Effet	Commentaire clinique
Interactions médicamenteuses affectant TUKYSA			
Inducteurs modérés ou puissants du CYP2C8 (p. ex. rifampine)	EC, T	L'utilisation concomitante avec un inducteur modéré ou puissant du CYP2C8 diminue les concentrations plasmatiques du tucatinib (voir tableau 8), ce qui pourrait réduire l'efficacité de TUKYSA.	Éviter l'utilisation concomitante de TUKYSA avec des inducteurs modérés ou puissants du CYP2C8.
Inducteurs puissants du CYP3A (p. ex. phénytoïne, rifampine)	EC	L'utilisation concomitante avec un inducteur puissant du CYP3A diminue les concentrations plasmatiques du tucatinib (voir tableau 8), ce qui pourrait réduire l'efficacité de TUKYSA.	Éviter l'utilisation concomitante de TUKYSA avec des inducteurs puissants du CYP3A.
Inducteurs modérés ou puissants du CYP2C8 (p. ex. clopidogrel, gemfibrozil)	EC, T	L'utilisation concomitante avec un inhibiteur modéré ou puissant du CYP2C8 augmente les concentrations plasmatiques du tucatinib (voir tableau 8), ce qui pourrait augmenter le risque de toxicité de TUKYSA.	Éviter l'utilisation concomitante de TUKYSA avec des inhibiteurs puissants du CYP2C8 (voir POSOLOGIE ET ADMINISTRATION). Augmenter la surveillance de la toxicité liée au tucatinib s'il est administré de façon concomitante avec des inhibiteurs modérés du CYP2C8.
Interactions médicamenteuses de TUKYSA affectant d'autres médicaments			
Substrats du CYP3A (p. ex. midazolam, triazolam)	EC	L'utilisation concomitante avec des substrats du CYP3A augmente les concentrations plasmatiques des substrats du CYP3A (voir tableau 9), ce qui pourrait entraîner une augmentation de la toxicité des substrats du CYP3A.	Éviter l'utilisation concomitante de TUKYSA avec des substrats du CYP3A sensibles. Si l'utilisation de substrats du CYP3A sensibles s'avère inévitable, envisager une modification de la dose des substrats du CYP3A avec des indices thérapeutiques étroits et/ou une surveillance accrue des effets indésirables potentiels comme décrit dans les renseignements d'ordonnance.

Substrats de la glycoprotéine P (P-gp), (p. ex. dabigatran, étexilate, digoxine, fexofénadine)	EC	L'utilisation concomitante avec des substrats de la P-gp augmente les concentrations plasmatiques des substrats de la P-gp (voir tableau 9), ce qui pourrait entraîner une augmentation de la toxicité des substrats de la P-gp.	Les substrats de la P-gp avec des indices thérapeutiques étroits, tels que la digoxine, devraient être utilisés avec prudence lorsqu'ils sont administrés de façon concomitante avec TUKYSA. Consulter les renseignements d'ordonnance des substrats de la P-gp sensibles pour les recommandations de modification de dose en raison des interactions médicamenteuses.
--	----	--	--

EC = essai clinique; T = théorique

Études cliniques

Tableau 8 : Effet d'autres médicaments sur TUKYSA

Médicament administré en concomitance (dose)	Dose de TUKYSA	Taux (IC à 90 %) des mesures d'exposition du tucatinib avec un médicament administré en concomitance et sans médicament administré en concomitance	
		C _{max}	ASC
<u>Inhibiteur puissant du CYP3A</u> Itraconazole (200 mg deux fois par jour)	300 mg en dose unique	1,32 (1,23; 1,42)	1,34 (1,26; 1,43)
<u>Inducteur puissant du CYP3A/inducteur modéré du CYP2C8</u> Rifampine (600 mg une fois par jour)		0,63 (0,53; 0,75)	0,52 (0,45; 0,60)
<u>Inhibiteur puissant du CYP2C8</u> Gemfibrozil (600 mg deux fois par jour)		1,62 (1,47; 1,79)	3,04 (2,66; 3,46)

Tableau 9 : Effet de TUKYSA sur d'autres médicaments

Médicament administré en concomitance (dose)	Dose de TUKYSA	Taux (IC à 90 %) de mesures d'exposition du médicament administré en concomitance avec et sans le tucatinib	
		C _{max}	ASC

<u>Substrat du CYP2C8</u> Repaglinide (0,5 mg en dose unique)	300 mg deux fois par jour	1,69 (1,37; 2,10)	1,69 (1,51; 1,90)
<u>Substrat du CYP3A</u> Midazolam (2 mg en dose unique)		3,01 (2,63; 3,45)	5,74 (5,05; 6,53)
<u>Substrat de la P-gp</u> Digoxine (0,5 mg en dose unique)		2,35 (1,90; 2,90)	1,46 (1,29; 1,66)
<u>Substrat de MATE1/2-K</u> Metformine ¹ (850 mg en dose unique)		1,08 (0,95; 1,23)	1,39 (1,25; 1,54)

1. Le tucatinib réduit la clairance rénale de la metformine sans effet sur le taux de filtration glomérulaire (TFG) tel que mesuré par la clairance de l'iohexol et de la cystatine C sérique.

Selon les études sur les interactions médicamenteuses menées sur TUKYSA, aucune interaction médicamenteuse significative sur le plan clinique n'a été observée lorsque TUKYSA est administré en association avec l'oméprazole (un inhibiteur de la pompe à protons) ou le tolbutamide (un substrat du CYP2C9 sensible).

Études in vitro

Le tucatinib est un inhibiteur réversible du CYP2C8 et du CYP3A et un inhibiteur dépendant du temps du CYP3A mais possède un faible potentiel d'inhibition des CYP1A2, CYP2B6, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6 et UGT1A1 à des concentrations cliniques pertinentes.

Le tucatinib est un substrat de la P-gp et de la protéine de résistance au cancer du sein (BCRP, Breast Cancer Resistance Protein), mais n'est pas un substrat des 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'élévation de la créatinine sérique observée dans les études cliniques avec le tucatinib est imputable à l'inhibition de la sécrétion tubulaire de la créatinine par OCT2 et MATE1.

9.3 Interactions médicament-aliment

Les effets des aliments sur la pharmacocinétique du tucatinib n'ont pas été significatifs sur le plan clinique, aussi le tucatinib peut-il être administré sans égard aux repas (voir MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE, Pharmacocinétique).

9.4 Interactions médicament-plante médicinale

Aucune interaction médicament-plante médicinale n'a été établie.

9.5 Interactions médicament-épreuves de laboratoire

Aucune interaction médicament-épreuves de laboratoire n'a été établie.

10 MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE

10.1 Mode d'action

Le tucatinib est un inhibiteur de la tyrosine kinase, réversible et sélectif du gène HER2. Dans les essais de signalisation cellulaire, le tucatinib est 1 000 fois plus sélectif pour le gène HER2 que le récepteur du facteur de croissance épidermique humain. *In vitro*, le tucatinib inhibe la phosphorylation des gènes HER2 et HER3 entraînant l'inhibition de la signalisation cellulaire en aval et de la prolifération cellulaire, et conduit à la mort des cellules tumorales stimulées par le gène HER2. *In vivo*, le tucatinib inhibe la croissance des tumeurs stimulées par le gène HER2 et l'association du tucatinib et du trastuzumab a montré une activité anti-tumorale accrue tant *in vitro* qu'*in vivo* par rapport à l'administration de chaque médicament seul. Dans un modèle murin de tumeur intracrânienne, tucatinib a démontré une distribution accrue vis-à-vis du tissu tumoral en comparaison avec le parenchyme cérébral et a entraîné un taux de survie accru.

10.2 Pharmacodynamique

Électrophysiologie cardiaque

Une étude croisée à trois permutations, à répartition aléatoire, à double insu partiel et contrôlée par placebo et groupe témoin positif sur tucatinib a évalué des électrocardiogrammes (ECG) effectués sur des sujets en bonne santé (N = 50). L'administration d'une dose unique de 300 mg de tucatinib, deux fois par jour pendant quatre jours, puis le matin du cinquième jour d'une dose unique de 300 mg, n'a pas eu d'effet cliniquement pertinent sur l'intervalle QTcF, la durée QRS, l'intervalle PR ou la fréquence cardiaque ventriculaire. Dans cette étude, la moyenne géométrique de la C_{max} (CV exprimé en %) de tucatinib s'élevait à 519 ng/mL (26,7 %).

10.3 Pharmacocinétique

Les paramètres pharmacocinétiques de la population prédits par le modèle pharmacocinétique chez les patients atteints d'un cancer du sein métastatique après traitement par TUKYSA en association avec le trastuzumab et la capécitabine sont présentés dans le tableau 10.

Tableau 10 : Résumé des paramètres pharmacocinétiques du tucatinib chez les patients atteints d'un cancer du sein métastatique

	C _{max} (ng/mL)	T _{max} (h)	T _{1/2} efficace (h)	ASC ₀₋₁₂ (ng*h/mL)	CL/F (L/h)	V _{ss} /F (L)
État d'équilibre (300 mg deux fois par jour)	630	2	9,55	5234	57,3	730

C_{max} : concentration sérique maximale; T_{max} : temps nécessaire pour atteindre la concentration maximale; t_{1/2} : demi-vie; ASC : aire sous la courbe; CL/F : clairance apparente; V_{ss}/F : volume de distribution apparent à l'état d'équilibre.

Aux doses par voie orale de 50 à 300 mg, deux fois par jour (0,17 à 1 fois la dose recommandée), l'exposition plasmatique au tucatinib (ASC_{0-INF} et C_{max}) a approximativement montré des augmentations proportionnelles à la dose administrée aux volontaires en bonne santé. Chez les patients, tucatinib a présenté une accumulation de 1,7 fois pour l'ASC et une

accumulation de 1,5 fois pour la C_{max} à la suite de l'administration de 300 mg de TUKYSA, deux fois par jour, pendant 14 jours. Le temps pour arriver à l'état d'équilibre était d'environ 4 jours.

Absorption : Après l'administration d'une dose unique par voie orale de 300 mg de tucatinib, le temps médian pour atteindre la concentration plasmatique maximale était d'environ 2 heures (plage, 1 à 4 heures).

Effets des aliments

L'administration d'une dose unique de tucatinib (2 x 150 mg) chez 11 sujets, après un repas riche en graisses et en calories (153 calories provenant de protéines, 257 calories provenant de glucides et 571 calories provenant de lipides), a entraîné une augmentation de 49 % de l' ASC_{0-INF} et un retard allant de 1,5 à 4 heures pour le T_{max} en comparaison avec l'administration du tucatinib (2 x 150 mg) à jeun. Les aliments n'ont pas eu une influence importante sur la C_{max} . Les effets des aliments sur la pharmacocinétique du tucatinib n'ont pas été significatifs.

Distribution : Le volume apparent de distribution du tucatinib était d'environ 1 670 L chez les volontaires en bonne santé. Le taux de fixation aux protéines plasmatiques était de 97,1 % à des concentrations pertinentes sur le plan clinique.

Métabolisme : Le tucatinib est principalement métabolisé par le CYP2C8 ainsi que, dans une moindre mesure, par le CYP3A. Dans le plasma, environ 75,6 % de la radioactivité plasmatique étaient sous forme de tucatinib intact, 19,3 % étaient attribués à des métabolites identifiés, notamment 9,2 % à un métabolite actif ONT-993 et 5,1 % étaient non assignés.

Élimination : Après l'administration d'une dose unique par voie orale de 300 mg, le tucatinib est éliminé du plasma avec une demi-vie d'élimination moyenne d'environ 8,7 heures et une clairance apparente de 148 L/h chez les volontaires en bonne santé.

Le tucatinib est principalement éliminé par la voie hépatobiliaire et n'est pas éliminé de façon notable par les reins. Après l'administration d'une dose unique par voie orale de 300 mg de tucatinib radiomarqué, environ 86 % de la dose radiomarquée totale se retrouvaient dans les selles (16 % de la dose administrée de tucatinib se retrouvaient intacts) et 4 % dans l'urine avec une récupération totale globale de 90 % dans les 13 jours après la prise de la dose.

Populations particulières et états pathologiques

Selon les analyses pharmacocinétiques de la population, l'âge (19 à 77 ans), l'albumine (2,5 à 5,2 g/dL), le poids corporel (41 à 138 kg) et la race (Blancs, Noirs et Asiatiques) n'ont pas eu d'effet cliniquement significatif sur l'exposition au tucatinib. Aucune étude n'a été faite quant à la pharmacocinétique du tucatinib selon le sexe.

Enfants : La pharmacocinétique du tucatinib n'a pas été évaluée chez les enfants et les adolescents de 18 ans et moins.

Insuffisance hépatique : Les effets de l'insuffisance hépatique sur la pharmacocinétique de tucatinib ont été étudiés chez les sujets non cancéreux présentant une insuffisance hépatique légère (score A de Child-Pugh), modérée (score B de Child-Pugh) ou sévère (score C de Child-Pugh) après l'administration d'une dose unique par voie orale de 300 mg de tucatinib. Les insuffisances hépatiques légères (score A de Child-Pugh) et modérées (score B de Child-

Pugh) n'ont eu aucun effet cliniquement pertinent sur l'exposition au tucatinib. L' ASC_{0-INF} moyen pour le tucatinib a été environ 1,6 fois plus important chez les sujets atteints d'une insuffisance hépatique sévère en comparaison avec les sujets ayant une fonction hépatique normale.

Insuffisance rénale : L'excrétion rénale est une voie d'élimination mineure du tucatinib, représentant environ 4 % de la dose administrée. Aucune étude consacrée à l'insuffisance rénale n'a évalué la pharmacocinétique du tucatinib. Une analyse pharmacocinétique de la population a montré que l'insuffisance rénale légère (clairance de 60 à 89 mL/min) n'avait aucun effet sur la pharmacocinétique du tucatinib. Les données de l'analyse pharmacocinétique de la population étaient insuffisantes pour évaluer les effets d'une insuffisance rénale modérée (clairance de 30 à 59 mL/min) et sévère (clairance < 30 mL/min) sur la pharmacocinétique du tucatinib.

11 ENTREPOSAGE, STABILITÉ ET TRAITEMENT

Entreposer entre 20 et 25 °C.

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

Flacon de 60 comprimés pour les comprimés de 50 mg et de 150 mg :

Flacon blanc de 75 mL à large col rond fait en polyéthylène avec bouchon à fermeture à l'épreuve des enfants en polypropylène, et opercule interne en aluminium, scellé par induction. Une cartouche de dessiccant de 2 g renfermant du gel de silice est placée avec les comprimés dans chaque flacon.

Flacon de 120 comprimés pour les comprimés de 150 mg :

Flacon blanc de 150 mL à large col rond fait en polyéthylène avec bouchon à fermeture à l'épreuve des enfants en polypropylène, et opercule interne en aluminium, scellé par induction. Une cartouche de dessiccant de 2 g renfermant du gel de silice est placée avec les comprimés dans chaque flacon.

Dispenser dans le conditionnement d'origine uniquement. Ne pas jeter le dessiccant. Remettre soigneusement le bouchon après chaque ouverture. Jeter tous les comprimés non utilisés 3 mois après l'ouverture du flacon.

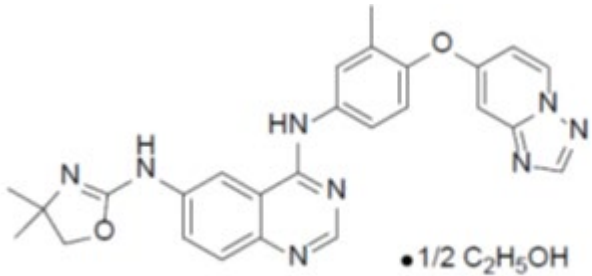
12 INSTRUCTIONS PARTICULIÈRES DE MANIPULATION

Éliminer le produit médicamenteux non utilisé et les déchets conformément aux exigences locales.

PARTIE II : INFORMATIONS SCIENTIFIQUES

13 INFORMATIONS PHARMACEUTIQUES

Substance pharmaceutique

Nom propre/commun :	Tucatinib
Nom chimique :	Éthanol, combiné à N6-(4,5-dihydro-4,4-diméthyl-2-oxazolyl)-N4-[3-méthyl-4-([1,2,4]triazolo[1,5-a]21yridine-7-yloxy)phényl]-4,6-quinazolinediamine (1:2)
Formule moléculaire et masse moléculaire :	$C_{26}H_{24}N_8O_2 - \frac{1}{2} C_2H_5OH$; 503,57 g/mol
Formule de structure :	

Propriétés physicochimiques :	Le tucatinib héméthanolate est une poudre blanc cassé à jaune. Dans un milieu aqueux, le tucatinib héméthanolate est soluble à un pH < 2,9, modérément soluble à un pH 4, et insoluble à un pH ≥ 4,6.
-------------------------------	---

14 ESSAIS CLINIQUES

14.1 Plan de l'essai et aspects démographiques de l'étude

Tableau 11 : Résumé du plan de l'essai de HER2CLIMB, tucatinib contre placebo en association avec le trastuzumab et la capécitabine chez les patients déjà traités atteints d'un carcinome du sein HER2 positif non résécable, localement avancé ou métastatique

Plan de l'essai	Posologie, voies d'administration et durée	Nombre de sujets (n)	Âge médian (plage)
Essai international, à répartition aléatoire, à double insu, contrôlé par placebo, à comparateur actif	TUKYSA ou un placebo, 300 mg par voie orale, deux fois par jour, a été administré jusqu'à progression de la maladie ou toxicité inacceptable. Le trastuzumab a été administré par voie intraveineuse comme dose d'attaque de 8 mg/kg le jour 1 du cycle 1, suivie par une dose d'entretien de 6 mg/kg le jour 1 de chaque cycle de 21 jours subséquent.	TUKYSA en association avec le trastuzumab et la capécitabine (N = 410). TUKYSA en association avec le trastuzumab et la capécitabine (N = 202). Total N = 612	TUKYSA + trastuzumab + capécitabine 55 (22 - 80) Placebo + trastuzumab + capécitabine 54 (25 - 82)
Sujets répartis aléatoirement selon un ratio de 2:1 pour recevoir soit le tucatinib soit le placebo en association avec le trastuzumab et la capécitabine.	Une autre option de dose pour le trastuzumab était une dose fixe de 600 mg administrée par voie sous-cutanée le jour 1 de chaque cycle de 21 jours. La capécitabine, 1 000 mg/m ² par voie orale, deux fois par jour, a été administrée les jours 1 à 14 pour chaque cycle de 21 jours.	La répartition aléatoire a été stratifiée par la présence ou les antécédents de métastases cérébrales (oui ou non), l'indice fonctionnel Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) (0 ou 1) et la région (États-Unis, Canada ou le reste du monde).	

L'efficacité de TUKYSA en association avec le trastuzumab et la capécitabine a été évaluée dans l'essai international HER2CLIMB. Les patients inscrits devaient présenter un cancer du sein HER2 positif non résécable, localement avancé ou métastatique, avec ou sans métastases cérébrales et avaient déjà reçu un traitement par trastuzumab, pertuzumab, ado-trastuzumab emtansine (T-DM1), soit séparément soit en association, dans un contexte néoadjuvant, adjuvant ou métastatique. Tous les patients avaient reçu au moins une thérapie dirigée contre HER2 dans le contexte métastatique, à savoir 94 % des patients avaient reçu du trastuzumab, 91 % des patients avaient reçu du pertuzumab et 99 % des patients avaient reçu le traitement T-DM1 dans le contexte métastatique. La surexpression ou l'amplification du gène HER2 a été confirmée par des analyses effectuées par le laboratoire central avant l'inscription du patient.

Les patients présentant des métastases cérébrales, y compris ceux ayant des lésions non traitées ou qui progressent, ont été admis à participer à l'essai du moment qu'ils étaient neurologiquement stables et ne nécessitaient pas de radiothérapie ou une intervention chirurgicale immédiate. Les patients qui ont reçu des corticostéroïdes à action générale pour contrôler les symptômes des métastases du système nerveux central moins de 28 jours avant la première dose du traitement à l'étude ont été exclus de l'essai. Les patients présentant une maladie leptoméningée ont aussi été exclus.

Tableau 12 : Résumé des données des patients et des caractéristiques de la maladie à la référence dans l'essai HER2CLIMB (ensemble d'analyse intégral)

	TUKYSA + trastuzumab + capécitabine (N = 410)	Placebo + trastuzumab + capécitabine (N = 202)	Total (N = 612)
Âge médian, en année (plage)	55 (22; 80)	54 (25; 82)	54 (22; 82)
Catégorie d'âge, n (%)			
< 65 ans	328 (80)	168 (83)	496 (81)
≥ 65 ans	82 (20)	34 (17)	116 (19)
Sexe, n (%)			
Hommes	3 (0,7)	2 (1)	5 (0,8)
Femmes	407 (99)	200 (99)	607 (99)
Race			
Asiatiques	18 (4)	5 (2)	23 (4)
Noirs	41 (10)	14 (7)	55 (9)
Blancs	287 (70)	157 (78)	444 (73)
ECOG de référence, n (%)			
0	204 (50)	94 (47)	298 (49)
1	206 (50)	108 (53)	314 (51)
État du récepteur d'œstrogène et/ou de progestérone, n (%)			
Positif pour l'un ou l'autre ou les deux	243 (59)	127 (63)	370 (60)
Négatif pour les deux	161 (39)	75 (37)	236 (39)
Sites de la maladie métastatique			
Poumon	200 (49)	100 (50)	300 (49)
Foie	137 (33)	78 (39)	215 (35)
Peau	58 (14)	28 (14)	86 (14)
Patients ayant eu un antécédent de métastases cérébrales ou ayant des	198 (48)	93 (46)	291 (48)

métastases cérébrales, n (%)			
Traitées et stables	80/198 (40)	37/93 (40)	117/291 (40)
Traitées et en progression	74/198 (37)	34/93 (37)	108/291 (37)
Non traitées	44/198 (22)	22/93 (24)	66/291 (23)
Nombre médian de précédentes lignes de thérapie systémique (plage)	4 (2; 14)	4 (2; 17)	4 (2; 17)
Nombre médian de précédentes lignes de thérapie systémique (plage)	3 (1; 14)	3 (1; 13)	3 (1; 14)

Le principal critère d'efficacité était la survie sans progression (SSP) chez les 480 premiers patients assignés de façon aléatoire, évalué par un comité d'examen central indépendant à l'insu selon le critère RECIST (critères d'évaluation de la réponse tumorale), version 1.1.

Les critères secondaires d'efficacité ont été évalués chez tous les patients assignés de façon aléatoire (N = 612) et ont inclus la survie globale (SG), la survie sans progression (SSP) parmi les patients ayant eu un antécédent de métastases cérébrales ou ayant des métastases cérébrales (SSP_{MétaCéréb}), et un taux de réponse objective (TRO) confirmé.

14.2 Résultats de l'étude

La durée médiane d'exposition au TUKYSA était de 7,3 mois (plage < 0,1 à 35,1) pour les patients du groupe TUKYSA + trastuzumab et capécitabine en comparaison avec 4,4 mois (plage < 0,1 à 24) d'exposition au placebo pour les patients du groupe placebo + trastuzumab et capécitabine.

Les résultats sur l'efficacité sont présentés dans le tableau 13 et aux figures 1 et 2.

Tableau 13 : Résumé des résultats du principal critère et des critères secondaires clés d'efficacité d'après le critère RECIST 1.1 dans l'essai HER2CLIMB selon le comité d'examen central indépendant à l'insu

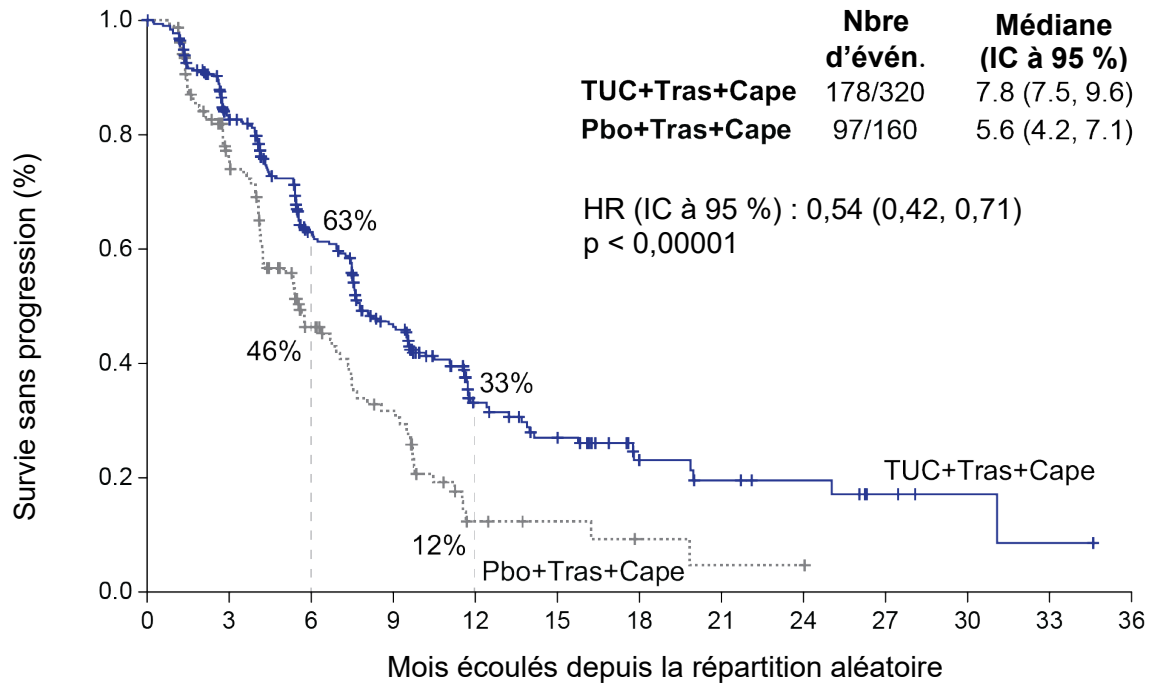
	TUKYSA + trastuzumab + capécitabine	Placebo + trastuzumab + capécitabine
Critère principal¹		
Survie sans progression	N = 320	N = 160
Nombre d'événements (%)	178 (56)	97 (61)
Rapport des risques instantanés (IC à 95 %) ²	0,54 (0,42; 0,70)	
Valeur-p ³	< 0,00001	
SSP médiane, mois (IC à 95 %)	7,8 (7,5; 9,6)	5,6 (4,2; 7,1)

Critères secondaires		
Survie globale	N = 410	N = 202
Nombre de décès	130 (32)	85 (42)
Rapport des risques instantanés (IC à 95 %) ²	0,66 (0,50; 0,87)	
Valeur- <i>p</i> ⁴	0,00480	
SG médiane, mois (IC à 95 %)	21,9 (18,3; 31)	17,4 (13,6; 19,9)
SSP_{MétaCéréb}⁵	N = 198	N = 93
Nombre d'événements (%)	106 (53,5)	51 (54,8)
Rapport des risques instantanés (IC à 95 %) ⁶	0,483 (0,339; 0,689)	
Valeur- <i>p</i> ⁶⁷	< 0,00001	
SG médiane, mois (IC à 95 %)	7,6 (6,2; 9,5)	5,4 (4,1; 5,7)
Taux de réponse objective confirmé pour les patients présentant une pathologie mesurable	N = 340	N = 171
TRO (IC à 95 %) ⁸	40,6 (35,3; 46)	22,8 (16,7; 29,8)
Valeur- <i>p</i> ⁹	0,00008	
RC	3 (0,9)	2 (1,2)
RP	135 (39,7)	37 (21,6)

IC = intervalle de confiance; SSP = survie sans progression; SG = survie globale; TRO = taux de réponse objective; RC = réponse complète; RP = réponse partielle.

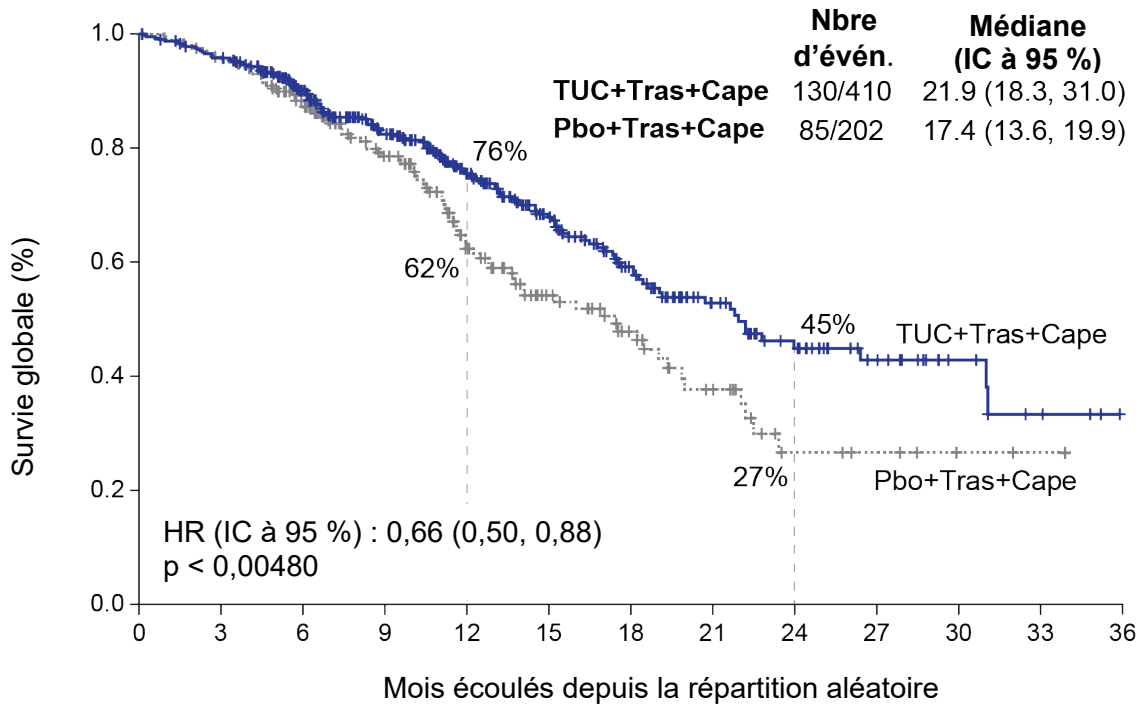
- Analyse principale de survie sans progression menée chez les 480 premiers patients assignés de façon aléatoire.
- Le rapport des risques instantanés (HR, « Hazard Ratio ») et les intervalles de confiance à 95 % sont fondés sur le modèle de régression à effet proportionnel (Cox) stratifié contrôlant les facteurs de stratification (présence ou antécédent de métastases cérébrales, indice fonctionnel ECOG et région).
- Valeur-*p* à deux faces fondée sur la méthode de la rerandomisation (Rosenberger et Lachin 2020) contrôlant les facteurs de stratification, comparée avec l'alpha alloué de 0,05.
- Valeur-*p* à deux faces fondée sur la méthode de la rerandomisation (Rosenberger et Lachin 2020) contrôlant les facteurs de stratification, comparée avec l'alpha alloué de 0,0074 pour cette analyse provisoire (avec un nombre d'événements prévu de 60 % pour la dernière analyse).
- L'analyse inclut des patients ayant eu un antécédent de métastases cérébrales ou ayant des métastases cérébrales parenchymateuses à la référence, y compris les lésions ciblées et non ciblées. Tout site de progression de la maladie (pas seulement au niveau du cerveau) était considéré comme un événement. N'inclut pas les patients présentant des lésions dures uniquement.
- Le rapport des risques instantanés (HR, « Hazard Ratio ») et les intervalles de confiance à 95 % sont fondés sur le modèle de régression à effet proportionnel (Cox) stratifié contrôlant les facteurs de stratification (indice fonctionnel ECOG et région).
- Valeur-*p* à deux faces fondée sur la méthode de la rerandomisation (Rosenberger et Lachin 2020) contrôlant les facteurs de stratification, comparée avec l'alpha alloué de 0,0080 pour cette analyse provisoire (avec un nombre d'événements prévu de 71 % pour la dernière analyse).
- Intervalle de confiance exact à 95 % à deux faces calculé à l'aide de la méthode Clopper-Pearson (1934).
- Valeur-*p* à deux faces fondée sur le test de Cochran-Mantel-Haenszel contrôlant les facteurs de stratification (présence ou antécédent de métastases cérébrales, indice fonctionnel ECOG et région), comparée avec l'alpha alloué de 0,05.

Figure 1 : SSP selon le comité d'examen central indépendant à l'insu



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

Figure 2 : Survie globale



Nbre à risque													
TUC+Tras+Cape	410	388	322	245	178	123	80	51	34	20	10	4	0
Pbo+Tras+Cape	202	191	160	119	77	48	32	19	7	5	2	1	0

Les résultats sur l'efficacité ont été constants sur l'ensemble de tous les sous-groupes de patients, notamment les facteurs de stratification et le statut des récepteurs hormonaux.

15 MICROBIOLOGIE

Sans objet.

16 TOXICOLOGIE NON CLINIQUE

Toxicologie générale

Chez le rat

Le tucatinib a été administré à des rats par voie orale à des doses de 6, 20 et 60 mg/kg/jour pendant 13 semaines. À des doses \geq 6 mg/kg/jour chez les rats, on a observé une augmentation de l'alanine aminotransférase et de la phosphatase alcaline, une hypertrophie des hépatocytes centrolobulaires, une augmentation des cellules interstitielles de l'ovaire, une atrophie de l'utérus, une mucification du vagin et une atrophie lobulaire de la glande mammaire chez les rats. D'autres changements ont été observés à une dose \geq 20 mg/kg/jour, notamment un poids du foie un peu plus élevé. D'autres changements ont été observés à une dose de 60 mg/kg/jour, notamment un poids inférieur de l'utérus/col de l'utérus chez les rats et de la prostate chez les rats. À la fin de la récupération, il n'y avait aucune constatation relative à l'élément à l'essai, exception faite de l'ovaire des rats à qui une dose \geq 20 mg/kg/jour avait été administrée. L'exposition atteinte à une dose de 6 mg/kg/jour est environ 2 % de l'exposition atteinte à la dose maximale de 300 mg deux fois par jour, recommandée chez l'humain selon une comparaison de l'ASC.

Macaques cynomolgus

Le tucatinib a été administré à des macaques cynomolgus par voie orale à des doses de 5, 20 et 40 mg/kg/jour pendant 13 semaines. À des doses \geq 5 mg/kg/jour, on a observé des anomalies fécales et une augmentation de la fréquence cardiaque (lors de la mesure des signes vitaux uniquement). Les autres constatations à une dose de 40 mg/kg/jour incluaient une perte de poids transitoire, une maigreur et la présence de sang dans les selles, traitées avec succès par une antibiothérapie, ainsi qu'une augmentation du poids du foie. Toutes les altérations étaient réversibles. La dose de 20 mg/kg/jour est environ 24 % de la dose maximale de 300 mg deux fois par jour, recommandée chez l'humain selon une comparaison de l'ASC.

Carcinogénicité et mutagénicité

Aucune étude de carcinogénicité n'a été menée sur le tucatinib.

Dans une étude de mutation bactérienne inverse *in vitro*, le tucatinib ne s'est pas révélé mutagène (test d'Ames) et il ne s'est pas révélé clastogène *in vitro* que ce soit lors d'un essai d'aberration chromosomique effectué sur moelle osseuse de souris ou *in vivo* lors d'un essai du micronoyau sur les érythrocytes de moelle osseuse de souris.

Effets toxiques sur la reproduction et le développement

Diminution de la fertilité

Dans des études de toxicité à doses répétées menées chez les rats, on a observé une diminution du kyste du corps jaune, une augmentation des cellules interstitielles de l'ovaire, une atrophie de l'utérus et une mucification du vagin à des doses ≥ 6 mg/kg/jour administrées deux fois par jour, ce qui se traduisait par des expositions fondées sur l'ASC₀₋₁₂ d'environ 4 % de la dose d'exposition recommandée chez l'humain. Chez les rats mâles, les altérations incluaient une atrophie lobulaire de la glande mammaire masculine et une diminution du poids de la prostate. Aucun effet histologique n'a été observé sur l'appareil reproducteur mâle ou femelle de macaques cynomolgus ou sur l'appareil reproducteur mâle chez les rats à des doses entraînant des expositions 8 fois (chez le macaque) ou 18 fois (chez le rat) celles de l'exposition chez l'humain à la dose recommandée selon l'ASC₀₋₁₂.

Toxicité développementale

Les études sur le développement embryofœtal ont été menées chez les lapins et les rats. Le tucatinib, administré à des femelles gravides a entraîné une tératogénicité chez les lapines et une toxicité embryofœtale chez les rates. Chez les lapines enceintes, des résorptions accrues, un pourcentage moindre de fœtus vivants, et des malformations squelettiques, viscérales et externes ont été observés chez les fœtus à ≥ 90 mg/kg/jour; à cette dose, l'exposition maternelle est approximativement équivalente à l'exposition humaine à la dose recommandée en se fondant sur l'ASC. Chez les rates enceintes à ≥ 90 mg/kg/jour, on a observé une diminution du poids corporel maternel et une augmentation du poids corporel. À une dose ≥ 120 mg/kg/jour, on a observé une réduction du poids du fœtus et un retard d'ossification.

Études sur les animaux juvéniles

Aucune étude portant sur la toxicité n'a été menée chez les animaux juvéniles.

VEUILLEZ LIRE CE DOCUMENT POUR UNE UTILISATION SÉCURITAIRE ET EFFICACE DU MÉDICAMENT

RENSEIGNEMENTS POUR LE PATIENT SUR LE MÉDICAMENT

Pr TUKYSA™ Comprimés de tucatinib

Lisez attentivement ce qui suit avant de commencer à prendre **TUKYSA** et chaque fois que vous faites renouveler votre ordonnance. Ce dépliant est un résumé et il ne contient donc pas tous les renseignements pertinents au sujet de ce produit. Discutez avec votre professionnel de la santé de votre maladie et de votre traitement et demandez-lui si de nouveaux renseignements sur **TUKYSA** sont disponibles.

Votre cancer du sein sera traité par **TUKYSA** en association avec d'autres médicaments (le trastuzumab et la capécitabine). Lisez les dépliants d'information à l'intention du patient qui sont produits pour ces médicaments ainsi que celui-ci.

Mises en garde et précautions importantes

TUKYSA peut causer des effets secondaires graves, notamment :

Diarrhée grave. C'est-à-dire quand vous avez des selles fréquentes, molles ou liquides. Vous pouvez vous déshydrater et avoir de graves problèmes de reins qui pourraient mettre votre vie en danger. Votre professionnel de la santé pourrait vous donner des médicaments pour traiter la diarrhée. Dès les premiers signes de diarrhée, parlez-en immédiatement à votre professionnel de la santé.

Hépatotoxicité. Il s'agit de graves problèmes de foie. Votre professionnel de la santé prescrira des analyses de sang pour vérifier que votre foie fonctionne correctement.

Risque potentiel pour l'enfant à naître. Si vous êtes une patiente et que vous êtes enceinte ou que vous planifiez une grossesse, sachez que TUKYSA pourrait présenter un risque pour votre enfant à naître. Les femmes devraient éviter de devenir enceintes alors qu'elles prennent TUKYSA. Utilisez des méthodes de contraception efficaces pendant que vous prenez TUKYSA et pendant au moins la première semaine suivant votre dernière dose du médicament. Votre professionnel de santé peut vous renseigner sur les manières d'éviter une grossesse pendant que vous prenez TUKYSA. Si vous devenez enceinte ou si vous pensez que vous pourriez être enceinte alors que vous prenez TUKYSA, prévenez immédiatement votre professionnel de la santé.

Pourquoi utilise-t-on TUKYSA?

TUKYSA est un médicament utilisé avec les médicaments trastuzumab et capécitabine. Il est utilisé pour traiter les adultes atteints d'un cancer du sein qui :

- est positif pour le récepteur 2 du facteur de croissance épidermique humain (HER2 positif);
- ne peut être enlevé chirurgicalement;

- s'est propagé du sein à d'autres parties du corps telles que le cerveau. Cette propagation porte le nom de cancer du sein localement avancé ou de cancer du sein métastatique; et
- a été traité auparavant par les médicaments suivants : le trastuzumab, le pertuzumab et le trastuzumab emtansine.

Comment TUKYSA agit-il?

Le tucatinib, l'ingrédient actif du TUKYSA, appartient à la famille des médicaments appelés des inhibiteurs de protéines kinases. Ces médicaments agissent en bloquant les récepteurs HER2 sur les cellules cancéreuses. Cela pourrait ralentir ou stopper la progression des cellules cancéreuses ou les tuer.

Quels ingrédients sont présents dans TUKYSA?

Ingrédients médicaux : tucatinib

Ingrédients non médicaux : silice colloïdale, copovidone, crospovidone, macrogol/polyéthylène glycol, stéarate de magnésium, cellulose microcristalline, alcool polyvinylique, chlorure de potassium, bicarbonate de sodium, chlorure de sodium, talc, dioxyde de titane, oxyde de fer jaune non irradié.

TUKYSA se présente sous les formes posologiques suivantes :

Comprimés : 50 mg et 150 mg

N'utilisez pas TUKYSA si :

- Vous êtes allergique au tucatinib ou un ingrédient quelconque contenu dans ce médicament.

N'oubliez pas de lire les dépliants d'information à l'intention du patient pour la capécitabine et le trastuzumab. Les dépliants vous aideront à déterminer s'il existe d'autres raisons pour lesquelles vous ne devriez pas être traité par cette association de médicaments.

Pour essayer d'éviter les effets secondaires et pour assurer une utilisation appropriée du médicament, discutez avec votre professionnel de la santé avant de prendre TUKYSA. Informez-le de tous vos problèmes de santé ou maladies, notamment si :

- Vous souffrez de problèmes de foie.
- Vous avez des métastases cérébrales. C'est-à-dire lorsque votre cancer s'est propagé à votre cerveau. Certaines métastases cérébrales pourraient exiger un autre traitement avant de pouvoir commencer celui par TUKYSA afin d'assurer une utilisation appropriée.

Autres mises en garde à connaître :

Patientes :

- Si vous pouvez devenir enceinte, votre médecin effectuera un test de grossesse avant que vous ne commenciez à prendre TUKYSA.
- Si vous allaitez ou avez l'intention d'allaiter : on ignore si TUKYSA passe dans le lait maternel. Vous ne devriez pas allaiter durant le traitement par TUKYSA et pendant au moins la première semaine suivant votre dernière dose. Discutez avec votre professionnel de la santé de la meilleure façon de nourrir votre bébé durant cette période.

Patients avec des partenaires qui sont enceintes, pourraient être enceintes ou pourraient le devenir :

- Utilisez des préservatifs à chaque rapport sexuel pendant la prise de TUKYSA et pendant au moins la première semaine suivant votre dernière dose du médicament.
- Évitez toute procréation durant votre traitement. Si votre partenaire devient enceinte, informez-en immédiatement votre professionnel de la santé.
- On ignore si TUKYSA est présent dans le sperme.
- Ne faites pas de dons de sperme ou n'effectuez pas de conservation de sperme durant votre traitement et pendant au moins le premier mois suivant votre dernière dose de TUKYSA.

Fertilité : il se peut que la prise de TUKYSA influence votre fertilité. Cela signifie que vous pourriez avoir des difficultés à avoir un enfant. Discutez avec votre professionnel de la santé si vous avez des questions à ce sujet.

Érythrodysesthésie palmo-plantaire (syndrome main-pied) : certains patients prenant TUKYSA ont développé un syndrome main-pied. Discutez avec votre professionnel de la santé si vous ressentez des fourmillements, une douleur à la pression, une rougeur ou une enflure de la paume de la main ou la plante du pied. Ces signes sont des signes du syndrome main-pied.

Stomatite : certains patients prenant TUKYSA ont développé une stomatite qui est une maladie touchant l'intérieur de la bouche. Discutez avec votre professionnel de la santé si vous développez des lésions dans la bouche ou une rougeur et une enflure de la muqueuse de la bouche. Ces signes sont des signes de stomatite.

Analyses de sang :

Durant votre traitement par TUKYSA, vous devrez faire des analyses de sang. Ces analyses de sang aideront votre professionnel de la santé à savoir si votre foie et vos reins fonctionnent correctement. Selon les résultats de ces analyses, votre professionnel de la santé pourrait réduire votre dose ou arrêter votre traitement par TUKYSA.

Conduite de véhicules et utilisation de machines : avant d'effectuer une tâche qui demande une vigilance particulière, attendez de savoir comment vous réagissez au TUKYSA.

Informez votre professionnel de la santé de tous les produits de santé que vous prenez, y compris les médicaments, les vitamines, les minéraux, les suppléments naturels, les produits de médecine douce, etc.

Les produits qui suivent pourraient être associés à des interactions médicamenteuses avec TUKYSA :

- La rifampicine, un médicament utilisé pour traiter les infections bactériennes et fongiques
- La phénytoïne, un médicament utilisé pour traiter les convulsions
- Les médicaments utilisés pour traiter l'hypertension ou les problèmes cardiaques, comme la digoxine et le clopidogrel
- Le gemfibrozil, un médicament utilisé pour traiter les taux anormaux de lipides sanguins
- Les médicaments utilisés pour traiter la dépendance à l'alcool, les convulsions, les troubles anxieux, la crise de panique, l'agitation et l'insomnie, comme le midazolam et le triazolam
- Les médicaments utilisés pour traiter les caillots sanguins dans votre corps, comme le dabigatran étexilate

- La fexofénadine, un médicament utilisé pour prévenir et traiter les symptômes allergiques

Comment prendre TUKYSA :

- Prenez TUKYSA exactement comme votre professionnel de la santé vous le dit.
- Deux fois par jour par voie orale, avec ou sans nourriture. Prenez vos doses à peu près aux mêmes heures, tous les jours, à environ 12 heures d'intervalle.
- Avalez les comprimés entiers. Les comprimés ne doivent être ni mâchés, ni écrasés, ni coupés avant d'être avalés.
- Vous pouvez prendre vos comprimés de TUKYSA en même temps que la capécitabine.

Vous prendrez TUKYSA avec les médicaments trastuzumab et capécitabine. Votre professionnel de la santé vous indiquera la dose à prendre de ces médicaments et comment vous les recevrez.

Dose habituelle : 300 mg (deux comprimés de 150 mg) deux fois par jour

Si vous avez de graves problèmes de foie ou de reins ou que vous prenez certains médicaments, il se pourrait que vous commenciez par prendre une dose plus faible de TUKYSA.

Votre professionnel de la santé peut interrompre, arrêter ou réduire votre dose de TUKYSA. Cela peut arriver si vous développez certains effets secondaires ou si votre maladie s'aggrave.

Surdosage :

Si vous pensez avoir trop pris de TUKYSA, communiquez immédiatement avec votre professionnel de la santé, le service des urgences d'un hôpital ou le centre antipoison de votre région, même si vous ne présentez pas de symptômes.

Dose oubliée :

Si vous avez oublié une dose de TUKYSA, prenez la dose suivante à l'heure prévue. Ne prenez pas deux doses à la fois ou des comprimés supplémentaires pour compenser la dose oubliée.

Si vous vomissez après avoir pris TUKYSA, ne prenez pas une dose supplémentaire. Prenez la dose suivante à l'heure prévue.

Quels sont les effets secondaires qui pourraient être associés à TUKYSA?

En prenant TUKYSA, vous pourriez ressentir des effets secondaires autres que ceux énumérés dans cette liste. Vous pourriez aussi ressentir des effets secondaires des autres médicaments pris avec TUKYSA. Si vous ressentez des effets secondaires non énumérés ici, contactez votre professionnel de la santé.

- Perte de poids
- Perte d'appétit
- Difficulté à avaler
- Douleur abdominale
- Douleur articulaire
- Gêne ou douleur thoracique
- Syndrome pseudo-grippal

- Fièvre
- Gonflement des jambes
- Faiblesse musculaire
- Énergie faible
- Sentiment de tristesse
- Miction douloureuse
- Fuite accidentelle d'urine
- Saignement de nez
- Éruption cutanée
- Perte de cheveux
- Suées nocturnes
- Plaie ou lésion ouverte
- Hypotension

TUKYSA peut entraîner des résultats d'analyses de sang anormaux. Votre professionnel de la santé décidera quand effectuer les analyses de sang et en interprétera les résultats.

Effets secondaires graves et mesures à prendre			
Symptôme ou effet	Communiquez avec votre médecin		Arrêtez de prendre le médicament et consultez un médecin immédiatement
	Cas graves seulement	Dans tous les cas	
TRÈS FRÉQUENT			
Diarrhée : selles molles, liquides		x	
Nausée : se sentir malade		x	
Vomissement : être malade		x	
Hépatotoxicité (problèmes de foie) : démangeaisons, jaunissement de la peau ou des yeux (jaunisse), urine foncée, et douleur ou gêne au niveau de la partie supérieure droite de l'estomac.		x	
Stomatite : ulcères buccaux, lésions buccales, rougeur et enflure de la muqueuse de la bouche		x	
Anémie (niveau de globules rouges faible) : essoufflement, sensation de grande fatigue, pâleur de la peau, rythme cardiaque rapide, manque d'énergie, faiblesse		x	
Neuropathie périphérique (lésion au niveau des nerfs) : faiblesse, engourdissement et		x	

douleur dans les mains et les pieds			
Érythrodysesthésie palmo-plantaire (syndrome main-pied) : fourmillements, douleur à la pression, rougeur et enflure de la paume de la main ou la plante du pied.		X	
FRÉQUENT			
Déshydratation (perte importante de l'eau contenue dans le corps) : soif, bouche sèche, maux de tête, diminution du volume d'urine, urine jaune foncé		X	
Palpitations : rythme cardiaque rapide, battements de cœur palpitant rapidement		X	
Hémorragie rectale : saignement provenant du rectum		X	
Convulsion : contraction musculaire, variations émotionnelles, confusion, perte de conscience accompagnée de tremblements incontrôlables			X
Hémorragie vaginale : saignement provenant du vagin		X	
RARE			
Insuffisance cardiaque (le cœur ne pompe pas le sang aussi bien qu'il le devrait) : essoufflement, fatigue et faiblesse, enflure des chevilles et des pieds, toux, nausée, rythme cardiaque rapide ou irrégulier			X
Choc septique (très basse pression artérielle suite à une infection du sang) : fièvre, étourdissement, frissons, respiration rapide, rythme cardiaque rapide			X

En cas de symptôme ou d'effet secondaire gênant non mentionné dans le présent document ou d'aggravation d'un symptôme ou d'effet secondaire vous empêchant de vaquer à vos occupations quotidiennes, parlez-en à votre professionnel de la santé.

Déclaration des effets secondaires

Vous pouvez rapporter tout effet secondaire soupçonné d'être associé à l'utilisation de produits de santé à Santé Canada en :

- allant sur la page Web Signaler un effet secondaire (<https://www.canada.ca/fr/sante-canada/services/medicaments-produits-sante/medeffet-canada/declaration-effets-indesirables.html>) pour obtenir des renseignements sur la façon de déclarer des effets indésirables en ligne, par la poste ou par télécopieur; ou en
- appelant le 1 866 234-2345 (sans frais).

REMARQUE : si vous désirez obtenir des renseignements sur la prise en charge des effets secondaires, veuillez communiquer avec votre professionnel de la santé. Le Programme Canada Vigilance ne donne pas de conseils médicaux

Entreposage :

- Entrepochez TUKYSA entre 20 et 25 °C.
- Rebouchez le flacon après chaque ouverture.
- Si, 3 mois après l'ouverture du flacon, il vous reste des comprimés non utilisés, jetez-les en respectant les lois locales. Si vous n'êtes pas sûr de ce que vous devez faire des médicaments non utilisés ou dont vous n'avez plus besoin, demandez à votre pharmacien.

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

Pour en savoir plus sur TUKYSA :

- Communiquez avec votre professionnel de la santé.
- Lisez la monographie de produit intégrale rédigée à l'intention des professionnels de la santé qui renferme également les présents renseignements sur le médicament pour le patient. Ce document est disponible sur le site Web de Santé Canada (<https://www.canada.ca/fr/sante-canada.html>); le site Web du fabricant www.seagen.com, ou en téléphonant au 1 833 473-2436.

Le présent dépliant a été rédigé par Seagen Inc.

TUKYSA est une marque de commerce de Seagen Inc.

Dernière révision : 8 juillet 2021