

**ПРИЛОЖЕНИЕ I**  
**КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА**

▼ Този лекарствен продукт подлежи на допълнително наблюдение. Това ще позволи бързото установяване на нова информация относно безопасността. От медицинските специалисти се изисква да съобщават всяка подозирана нежелана реакция. За начина на съобщаване на нежелани реакции вижте точка 4.8.

## **1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ**

TUKYSA 50 mg филмирани таблетки  
TUKYSA 150 mg филмирани таблетки

## **2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ**

TUKYSA 50 mg филмирани таблетки  
Всяка филмирана таблетка съдържа 50 mg тукатиниб (tucatinib).

TUKYSA 150 mg филмирани таблетки  
Всяка филмирана таблетка съдържа 150 mg тукатиниб (tucatinib).

Помощни вещества с известно действие  
Всяка филмирана таблетка 150 mg съдържа 27,64 mg натрий и 30,29 mg калий.  
Една доза 300 mg TUKYSA съдържа 55,3 mg натрий и 60,6 mg калий.

За пълния списък на помощните вещества вижте точка 6.1.

## **3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА**

Филмирана таблетка (таблетка)

TUKYSA 50 mg филмирани таблетки

Кръгла, жълта, филмирана таблетка с вдлъбнато релефно означение „TUC“ от едната страна и „50“ от другата страна. Таблетката 50 mg е с диаметър приблизително 8 mm.

TUKYSA 150 mg филмирани таблетки

Елипсовидна, жълта, филмирана таблетка с вдлъбнато релефно означение „TUC“ от едната страна и „150“ от другата страна. Таблетката 150 mg е с дължина приблизително 17 mm и ширина 7 mm.

## **4. КЛИНИЧНИ ДАННИ**

### **4.1 Терапевтични показания**

TUKYSA в комбинация с трастузумаб и капецитабин е показан за лечение на възрастни пациенти с HER2-позитивен, локално авансирал или метастатичен рак на гърдата, които преди това са били подложени на поне 2 схеми на анти-HER2 терапия.

### **4.2 Дозировка и начин на приложение**

Лечението с TUKYSA трябва да се започне и да се наблюдава от лекар с опит в приложението на противоракови лекарствени продукти.

## Дозировка

Препоръчителната доза е 300 mg тукатиниб (две таблетки по 150 mg), приемани продължително време два пъти дневно, в комбинация с трастузумаб и капецитабин, при описаните в таблица 1 дози. Вижте кратките характеристики на продукта (КХП) за едновременно прилаганите трастузумаб и капецитабин за допълнителна информация. Компонентите от терапията могат да бъдат прилагани във всякакъв ред.

**Таблица 1: Препоръчителна схема на прилагане**

Лечение	Доза	Дни на лечение	Подходящо време, съобразено с приема на храна
Тукатиниб	300 mg перорално два пъти дневно	Продължително време	Със или без храна
Капецитабин	1 000 mg/m <sup>2</sup> перорално два пъти дневно	От ден 1 до ден 14 на всеки 21 дни	В рамките на 30 минути след хранене
Трастузумаб Интравенозно приложение Начална доза Следващи дози ИЛИ Подкожно приложение	8 mg/kg интравенозно 6 mg/kg интравенозно 600 mg подкожно	Ден 1 На всеки 21 дни На всеки 21 дни	Неприложимо

Лечението с TUKYSA трябва да продължи до прогресия на заболяването или неприемлива токсичност.

### Пропусната доза

В случай на пропусната доза пациентът трябва да приеме следващата доза в редовното време по схемата.

### Промяна на дозата

Препоръчителните промени на дозата тукатиниб при пациенти с нежелани реакции (вж. точка 4.8) са дадени в Таблицы 2 и 3. Вижте КХП за едновременно прилаганите трастузумаб и капецитабин относно промените на дозата при съмнение за токсичност, причинена от тези лекарства.

**Таблица 2: Препоръчително намаляване на дозата тукатиниб поради нежелани реакции**

Дозово ниво	Доза тукатиниб
Препоръчителна начална доза	300 mg два пъти дневно
Първо намаляване на дозата	250 mg два пъти дневно
Второ намаляване на дозата	200 mg два пъти дневно
Трето намаляване на дозата	150 mg два пъти дневно <sup>1</sup>

1. Приложението на TUKYSA трябва да се преустанови окончателно при пациенти, които не могат да понесат прием на 150 mg перорално два пъти дневно

**Таблица 3: Препоръчителни промени на дозата тукатиниб при нежелани реакции**

Нежелана реакция	Тежест <sup>1</sup>	Промяна на дозировката на тукатиниб
Диария	Степен 1 и 2	Не се изисква промяна на дозата
	Степен 3 без антидиарично лечение	Започнете или преминете към по-интензивно лечение с подходяща медикаментозна терапия. Прекъснете приложението на тукатиниб до възстановяване до $\leq$ Степен 1, след това възобновете тукатиниб при същото дозово ниво.
	Степен 3 с антидиарично лечение	Започнете или преминете към по-интензивно лечение с подходяща медикаментозна терапия. Прекъснете приложението на тукатиниб до възстановяване до $\leq$ Степен 1, след това възобновете тукатиниб при следващото по-ниско дозово ниво.
	Степен 4	Преустановете окончателно приложението на тукатиниб.
Повишени стойности на АЛАТ, АСАТ или общ билирубин <sup>2</sup>	Степен 1 билирубин ( $>$ ГГН до $1,5 \times$ ГГН)	Не се изисква промяна на дозата.
	Степен 2 билирубин ( $>$ $1,5$ до $3 \times$ ГГН)	Прекъснете приложението на тукатиниб до възстановяване до $\leq$ Степен 1, след това възобновете тукатиниб при същото дозово ниво.
	Степен 3 АЛАТ или АСАТ ( $>$ $5$ до $20 \times$ ГГН) ИЛИ Степен 3 билирубин ( $>$ $3$ до $10 \times$ ГГН)	Прекъснете приложението на тукатиниб до възстановяване до $\leq$ Степен 1, след това възобновете тукатиниб при следващото по-ниско дозово ниво.
	Степен 4 АЛАТ или АСАТ ( $>$ $20 \times$ ГГН) ИЛИ Степен 4 билирубин ( $>$ $10 \times$ ГГН)	Преустановете окончателно приложението на тукатиниб.
	АЛАТ или АСАТ $>$ $3 \times$ ГГН И Билирубин $>$ $2 \times$ ГГН	Преустановете окончателно приложението на тукатиниб.

Нежелана реакция	Тежест <sup>1</sup>	Промяна на дозировката на тукатиниб
Други нежелани реакции	Степен 1 и 2	Не се изисква промяна на дозата.
	Степен 3	Прекъснете приложението на тукатиниб до възстановяване до $\leq$ Степен 1, след това възобновете тукатиниб при следващото пониско дозово ниво.
	Степен 4	Преустановете окончателно приложението на тукатиниб.

1. Степени въз основа на общите терминологични критерии за нежелани събития на Националния онкологичен институт, версия 4.03
2. Съкращения: ГГН = горна граница на нормата; АЛАТ = аланин аминотрансфераза; АСАТ = аспартат аминотрансфераза

#### Едновременно приложение с инхибитори на СYP2C8

Съпътстващата употреба със силни инхибитори на СYP2C8 трябва да се избягва. Ако едновременното приложение със силен инхибитор на СYP2C8 не може да бъде избегнато, началната доза тукатиниб трябва да се намали до 100 mg перорално два пъти дневно. След преустановяване на силния СYP2C8 инхибитор за 3 елиминационни полуживота, дозата тукатиниб, приемана преди започване на инхибитора, трябва да се възобнови (вж. точка 4.4 и точка 4.5). Наблюдението по отношение на токсичността на TUKYSA трябва да се засили, когато се прилага с умерени СYP2C8 инхибитори.

#### Специални популации

##### *Старческа възраст*

Не се налага коригиране на дозата при пациенти на възраст  $\geq$  65 години (вж. точка 5.2). Тукатиниб не е проучен при пациенти над 80-годишна възраст.

##### *Бъбречно увреждане*

Не се налага коригиране на дозата при пациенти с лека, умерена или тежка степен на бъбречно увреждане (вж. точка 5.2).

##### *Чернодробно увреждане*

Не се налага коригиране на дозата при пациенти с лека или умерена степен на чернодробно увреждане (вж. точка 5.2). При пациенти с тежка степен на чернодробно увреждане (клас С по Child-Pugh) се препоръчва намалена начална доза 200 mg перорално два пъти дневно.

##### *Педиатрична популация*

Безопасността и ефикасността на TUKYSA при педиатрични пациенти не са установени. Липсват данни.

#### Начин на приложение

TUKYSA е за перорално приложение. Таблетките трябва да се гълтат цели и не трябва да се дъвчат, разтрошават или разделят, преди да се приемат (вж. точка 5.2).

TUKYSA трябва да се приема през интервал приблизително 12 часа, по едно и също време всеки ден, със или без храна. TUKYSA може да се приема по едно и също време с капецитабин.

### 4.3 Противопоказания

Свръхчувствителност към активното вещество или към някое от помощните вещества, изброени в точка 6.1.

### 4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба

#### Лабораторни изследвания

##### *Повишени стойности на АЛАТ, АСАТ и билирубин*

Има съобщения за повишени стойности на АЛАТ, АСАТ и билирубин по време на лечението с тукатиниб (вж. точка 4.8). АЛАТ, АСАТ и общ билирубин трябва да се проследяват на всеки три седмици или както е клинично показано. На базата на тежестта на нежеланата реакция лечението с тукатиниб трябва да се прекъсне, след това дозата да се намали или окончателно да се преустанови (вж. точка 4.2).

##### *Повишен креатинин без нарушена бъбречна функция*

Наблюдавано е повишение на серумния креатинин (средно повишение 30 %), дължащо се на инхибиране на бъбречния тубуларен транспорт на креатинина, без да се повлиява гломерулната функция (вж. точка 4.8). Може да се помисли за използването на други маркери, като уреен азот в кръвта (BUN), цистатин С или изчислена СГФ, които не са базирани на креатинина, за да се определи дали бъбречната функция е нарушена.

#### Диария

Има съобщения за диария, включително тежки събития като дехидратация, хипотония, остро бъбречно увреждане и смърт, по време на лечението с тукатиниб (вж. точка 4.8). Ако се появи диария, трябва да се приложат антидиарични средства, ако е клинично показано. При диария Степен  $\geq 3$  лечението с тукатиниб трябва да се прекъсне, след това дозата да се намали или окончателно да се преустанови (вж. точка 4.2). Трябва също така да се окаже спешна медицинска помощ при персистираща съпътстваща диария Степен 2 със съпътстващо гадене и/или повръщане степен  $\geq 2$ . Трябва да се направят диагностични изследвания, ако е клинично показано, за да се изключат инфекциозни причинители на диария Степен 3 или 4 или диария от всякаква степен с усложнения (дехидратация, повишена температура, неутропения).

#### Ембриофетална токсичност

На базата на находки от проучвания при животни и неговия механизъм на действие, тукатиниб може да предизвика вредни ефекти върху фетуса, когато се прилага на бременни жени. В проучвания за репродуктивна токсичност при животни приложението на тукатиниб върху бременни зайци по време на органогенезата предизвиква фетални аномалии при зайците при експозиция на майката, подобна на клиничната експозиция при препоръчителната доза. Бременните жени трябва да бъдат предупреждавани за потенциалния риск за фетуса. Жените с детороден потенциал трябва да бъдат съветвани да използват ефективна контрацепция по време на и поне 1 седмица след последната доза от лечението (вж. точка 4.6). Пациентите от мъжки пол с партньорки с детороден потенциал трябва също да бъдат съветвани да използват ефективен метод на контрацепция по време на и поне 1 седмица след последната доза от лечението.

#### Чувствителни субстрати на СУРЗА

Тукатиниб е силен инхибитор на СУРЗА. Затова тукатиниб има потенциала да взаимодейства с лекарствени продукти, които се метаболизират от СУРЗА, което може да доведе до повишени плазмени концентрации на другия продукт (вж. точка 4.5). Когато тукатиниб се прилага едновременно с други лекарствени продукти, трябва да се направи справка с КХП за другия продукт за препоръките относно едновременното приложение с инхибитори на СУРЗА. Съпътстващото лечение с тукатиниб и субстрати на СУРЗА, когато минимални промени на

концентрацията могат да доведат до сериозни животозастрашаващи нежелани реакции, трябва да се избягва. Ако съпътстващата употреба не може да бъде избегната, дозата на субстрата на CYP3A трябва да се намали в съответствие с КХП за съпътстващия лекарствен продукт.

#### Субстрати на P-gp

Съпътстващата употреба на тукатиниб със субстрати на P-gp повишава плазмените концентрации на субстрата на P-gp, което може да увеличи токсичността, свързана с даден P-gp субстрат. Трябва да се обмисли намаляване на дозата на субстратите на P-gp (включително на чувствителните субстрати на P-gp в червата като дабигатран) в съответствие с КХП за съпътстващото лекарство, като субстратите на P-gp трябва да се прилагат внимателно, когато минимални промени на концентрацията могат да доведат до сериозна животозастрашаваща токсичност.

#### Силни индуктори на CYP3A/умерени индуктори на CYP2C8

Съпътстващата употреба на тукатиниб със силен индуктор на CYP3A или умерен индуктор на CYP2C8 намалява концентрациите на тукатиниб, което може да намали действието на тукатиниб. Съпътстващата употреба със силен индуктор на CYP3A или умерен индуктор на CYP2C8 трябва да се избягва.

#### Силни/умерени инхибитори на CYP2C8

Съпътстващата употреба на тукатиниб със силен инхибитор на CYP2C8 повишава концентрацията на тукатиниб, което може да увеличи риска от токсичност на тукатиниб. Съпътстващата употреба със силни инхибитори на CYP2C8 трябва да се избягва (вж. точка 4.2). Няма клинични данни относно влиянието на съпътстващата употреба на умерени CYP2C8 инхибитори върху концентрацията на тукатиниб. Наблюдението по отношение на токсичността на тукатиниб трябва да се засили при употреба с умерени CYP2C8 инхибитори.

#### Информация за помощните вещества

Този лекарствен продукт съдържа 55,3 mg натрий на доза 300 mg. Това количество е еквивалентно на 2,75 % от препоръчителния максимален дневен хранителен прием на натрий за възрастен.

Този лекарствен продукт съдържа 60,6 mg калий на доза 300 mg. Това трябва да се има предвид при пациенти с намалена функция на бъбреците или при пациенти на диета с контролиран прием на калий (диета с ниско съдържание на калий).

### **4.5 Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие**

Тукатиниб се метаболизира главно чрез CYP2C8. Тукатиниб инактивира CYP3A по метаболитен път и инхибира бъбречните транспортери на метформин и креатинин. Тукатиниб е субстрат на P-gp.

#### Ефекти на други лекарствени продукти върху тукатиниб

##### *Индуктори на CYP3A/CYP2C8*

При едно клинично проучване за лекарствените взаимодействия е установено, че едновременното приложение на единична доза тукатиниб 300 mg с рифампицин (силен индуктор на CYP3A и умерен индуктор на CYP2C8) води до намаляване на концентрациите на тукатиниб (намаление 0,6 пъти на  $C_{max}$  (90 % ДИ: 0,5; 0,8) и 0,5 пъти на AUC (90 % ДИ: 0,4; 0,6)). Едновременното приложение на тукатиниб със силни индуктори на CYP3A или умерени индуктори на CYP2C8, като рифампицин, фенитоин, жълт кантарион или карбамазепин, трябва да се избягва, тъй като това може да доведе до намалено действие на тукатиниб (вж. точка 4.4).

### *Инхибитори на CYP2C8*

При едно клинично проучване за лекарствените взаимодействия е установено, че едновременното приложение на единична доза тукатиниб 300 mg с гемфиброзил (силен инхибитор на CYP2C8) води до увеличаване на концентрациите на тукатиниб (увеличение 1,6 пъти на  $C_{max}$  (90 % ДИ: 1,5; 1,8) и 3,0 пъти на AUC (90 % ДИ: 2,7; 3,5)). Едновременното приложение на тукатиниб със силни инхибитори на CYP2C8, като гемфиброзил, трябва да се избягва, тъй като това може да доведе до повишен риск от токсичност на тукатиниб (вж. точка 4.4).

### *Инхибитори на CYP3A*

При едно клинично проучване за лекарствените взаимодействия е установено, че едновременното приложение на единична доза тукатиниб 300 mg с итраконазол (силен инхибитор на CYP3A) води до увеличаване на концентрациите на тукатиниб (увеличение 1,3 пъти на  $C_{max}$  (90 % ДИ: 1,2; 1,4) и 1,3 пъти на AUC (90 % ДИ: 1,3; 1,4)). Не се налага коригиране на дозата.

### *Инхибитори на протонната помпа*

На базата на проучванията за лекарствените взаимодействия, проведени с тукатиниб, не са наблюдавани лекарствени взаимодействия, когато тукатиниб се комбинира с омепразол (инхибитор на протонната помпа). Не се налага коригиране на дозата.

### Ефекти на тукатиниб върху други лекарствени продукти

#### *Субстрати на CYP3A*

Тукатиниб е силен инхибитор на CYP3A. При едно клинично проучване за лекарствените взаимодействия е установено, че едновременното приложение на тукатиниб с мидазолам (чувствителен субстрат на CYP3A) води до увеличаване на концентрациите на мидазолам (увеличение 3,0 пъти на  $C_{max}$  (90 % ДИ: 2,6; 3,4) и 5,7 пъти на AUC (90 % ДИ: 5,0; 6,5)). Едновременното приложение на тукатиниб с чувствителни субстрати на CYP3A, като алфентанил, аванафил, буспирон, дарифенацин, дарунавир, ебастин, еверолимус, ибрутиниб, ломитапид, ловастатин, мидазолам, налоксегол, саквинавир, симвастатин, сиролимус, такролимус, типранавир, триазолам и варденафил, може да увеличи системната им експозиция, което може да повиши токсичността, свързана с дадения субстрат на CYP3A. Съпътстващата употреба на тукатиниб със субстрати на CYP3A, когато минимални промени на концентрацията могат да доведат до сериозна или животозастрашаваща токсичност, трябва да се избягва. Ако съпътстващата употреба не може да бъде избегната, дозата на субстрата на CYP3A трябва да се намали в съответствие с КХП за съпътстващия лекарствен продукт.

#### *Субстрати на P-gp*

При едно клинично проучване за лекарствените взаимодействия е установено, че едновременното приложение на тукатиниб с дигоксин (чувствителен субстрат на P-gp) води до увеличаване на концентрациите на дигоксин (увеличение 2,4 пъти на  $C_{max}$  (90 % ДИ: 1,9; 2,9) и 1,5 пъти на AUC (90 % ДИ: 1,3; 1,7)). Съпътстващата употреба на тукатиниб със субстрат на P-gp може да увеличи плазмените концентрации на субстрата на P-gp, което може да повиши свързаната със субстрата на P-gp токсичност. Трябва да се обмисли намаляване на дозата на субстратите на P-gp (включително на чувствителен субстрат на P-gp в червата като дабигатран) в съответствие с КХП за съпътстващото лекарство, като субстрати на P-gp трябва да се прилагат внимателно, когато минимални промени на концентрацията могат да доведат до сериозна животозастрашаваща токсичност (вж. точка 4.4).

#### *Субстрати на CYP2C8*

При едно клинично проучване за лекарствените взаимодействия е установено, че едновременното приложение на тукатиниб с репаглинид (субстрат на CYP2C8) води до увеличаване на концентрациите на репаглинид (увеличение 1,7 пъти на  $C_{max}$  (90 % ДИ: 1,4; 2,1) и 1,7 пъти на AUC (90 % ДИ: 1,5; 1,9)). Не се налага коригиране на дозата.



### *Субстрати на МАТЕ1/2К*

При едно клинично проучване за лекарствените взаимодействия е установено, че едновременното приложение на тукатиниб с метформин (субстрат на МАТЕ1/2-К) води до увеличаване на концентрациите на метформин (увеличение 1,1 пъти на  $C_{max}$  (90 % ДИ: 1,0; 1,2) и 1,4 пъти на АUC (90 % ДИ: 1,2; 1,5)). Тукатиниб намалява бъбречния клирънс на метформин без да повлиява скоростта на гломерулна филтрация (СГФ), както е измерено чрез клирънса на йохексол и серумния цистатин С. Не се налага коригиране на дозата.

### *Субстрати на СYP2C9*

На базата на проучванията за лекарствените взаимодействия, проведени с тукатиниб, не са наблюдавани лекарствени взаимодействия, когато тукатиниб се комбинира с толбутамид (чувствителен субстрат на СYP2C9). Не се налага коригиране на дозата.

## **4.6 Фертилитет, бременност и кърмене**

### Жени с детероден потенциал/контрацепция при мъже и жени

На базата на находки при животни, тукатиниб може да има вредни фармакологични ефекти, когато се прилага при жени по време на бременност и/или върху фетуса/новороденото дете. Жените с детероден потенциал трябва да бъдат посъветвани да се въздържат от забременяване и да използват ефективна контрацепция по време на и поне 1 седмица след лечението. Пациентите от мъжки пол с партньорки с детероден потенциал трябва също да бъдат посъветвани да използват ефективна контрацепция по време на и поне 1 седмица след лечението (вж. точка 4.4).

Моля, вижте също точка 4.6 от Кратката характеристика на продукта за трастузумаб и капецитабин.

### Бременност

Липсват данни от употребата на тукатиниб при бременни жени. Проучванията при животни показват репродуктивна токсичност (вж. точка 5.3). TUKYSA не трябва да се прилага по време на бременност, освен ако клиничното състояние на жената изисква лечение с тукатиниб. Статусът по отношение на наличието на бременност при жените с детероден потенциал трябва да бъде потвърден преди започване на лечение с тукатиниб. Ако пациентката забременее по време на лечението, потенциалният риск за фетуса/новороденото дете трябва да бъде обяснен на пациентката.

### Кърмене

Не е известно дали тукатиниб/метаболитите се екскретират в кърмата. Не може да се изключи риск за новородените/кърмачетата. Кърменето трябва да се преустанови по време на лечение с TUKYSA. Кърменето може да се възобнови 1 седмица след лечението.

### Фертилитет

Не са провеждани проучвания по отношение на фертилитета при жени и мъже. На базата на находките от проучванията при животни, тукатиниб може да наруши фертилитета при жени с репродуктивен потенциал (вж. точка 5.3).

## **4.7 Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини**

TUKYSA не повлиява или повлиява пренебрежимо способността за шофиране и работа с машини. Клиничното състояние на пациента трябва да се вземе под внимание при оценката на способността на пациента да изпълнява задачи, които изискват умения за преценка, двигателни или когнитивни умения.

## 4.8 Нежелани лекарствени реакции

### Обобщение на профила на безопасност

Най-често съобщаваните нежелани реакции Степен 3 и 4 ( $\geq 5\%$ ) по време на лечението са диария (13%), повишена стойност на АЛАТ (6%) и повишена стойност на АСАТ (5%).

Сериозни нежелани реакции са възникнали при 29% от пациентите, лекувани с тукатиниб, и включват диария (4%), повръщане (3%) и гадене (2%).

Нежелани реакции, довели до преустановяване на лечението с TUKYSA, са възникнали при 6% от пациентите; най-честите нежелани реакции, довели до преустановяване на лечението са диария (1%) и повишена стойност на АЛАТ (1%).

Нежелани реакции, довели до намаляване на дозата TUKYSA, са възникнали при 23% от пациентите; най-честите нежелани реакции, довели до намаляване на дозата, са диария (6%), повишена стойност на АЛАТ (5%) и повишена стойност на АСАТ (4%).

### Списък на нежеланите реакции в табличен вид

Данните, обобщени в тази точка, показват експозицията на TUKYSA при 431 пациенти с локално авансирал нерезектабилен или метастатичен HER2-позитивен рак на гърдата, които са получавали TUKYSA в комбинация с трастузумаб и капецитабин в две проучвания, HER2CLIMB и ONT-380-005 (вж. точка 5.1). Медианата на продължителността на експозицията на TUKYSA в тези проучвания е 7,4 месеца (диапазон, < 0,1; 43,6).

Нежеланите реакции, наблюдавани по време на лечението, са изброени в тази точка по категории по честота. Категориите по честота са дефинирани, както следва: много чести ( $\geq 1/10$ ); чести ( $\geq 1/100$  до < 1/10); нечести ( $\geq 1/1000$  до < 1/100); редки ( $\geq 1/10000$  до < 1/1000); много редки (< 1/10000); с неизвестна честота (от наличните данни не може да бъде направена оценка).

Таблица 4. Нежелани реакции

Системо-органен клас	Честота	Нежелана реакция
Респираторни, гръдни и медиастинални нарушения	Много чести	Епистаксис
Стомашно-чревни нарушения	Много чести	Диария, гадене, повръщане, стоматит <sup>1</sup>
Нарушения на кожата и подкожната тъкан	Много чести	Обрив <sup>2</sup>
Нарушения на мускулно-скелетната система и съединителната тъкан	Много чести	Артралгия
Изследвания	Много чести	Повишена стойност на АСАТ, повишена стойност на АЛАТ, повишена стойност на билирубин в кръвта <sup>3</sup> , намалено тегло

1. Стоматит включва стоматит, орофарингеална болка, улцерации в устата, орална болка, улцерации по устните, глосодиния, мехури по езика, мехури по устните, орална дизестезия, улцерации по езика, афтозна язва

2. Обрив включва макулопапулозен обрив, обрив, акнеформен дерматит, еритем, макулозен обрив, папулозен обрив, пустулозен обрив, пруритичен обрив, еритематозен обрив, ексфолиация на кожата, уртикария, алергичен дерматит, палмарен еритем, плантарен еритем и кожна токсичност

3. Повишена стойност на билирубин в кръвта включва също хипербилирубинемия

### Описание на избрани нежелани реакции

#### *Повишени стойности на АЛАТ, АСАТ или билирубин*

В HER2CLIMB повишени стойности на АЛАТ, АСАТ или билирубин са наблюдавани при 41% от пациентите, лекувани с тукатиниб в комбинация с трастузумаб и капецитабин. Събития Степен 3 и по-висока са наблюдавани при 9% от пациентите. Повишените стойности на АЛАТ,

АСАТ или билирубин са довели до намаляване на дозата при 9 % от пациентите и преустановяване на лечението при 1,5 % от пациентите. Медианата на времето до поява на повишени стойности на АЛАТ, АСАТ или билирубин от всякаква степен е 37 дни; 84 % от събитията са отзвучали, с медиана на времето до отзвучаването 22 дни. Трябва да се има предвид, че е необходимо проследяване и промяна на дозата (включително преустановяване на лечението) (вж. точка 4.4).

#### *Диария*

В HER2CLIMB диария се е появила при 82 % от пациентите, лекувани с тукатиниб в комбинация с трастузумаб и капецитабин. Събития на диария Степен 3 и по-висока са се появили при 13 % от пациентите. Двама пациенти, които са развили диария Степен 4, впоследствие са починали, като диарията е била допринасящ фактор за смъртта. Диарията е довела до намаляване на дозата при 6 % от пациентите и преустановяване на лечението при 1 % от пациентите. Медианата на времето до поява на диария от всякаква степен е 12 дни; 81 % от събитията на диария са отзвучали, с медиана на времето до отзвучаване 8 дни. Не се е наложила профилактична употреба на антидиарични средства. Антидиарични лекарствени продукти са използвани при по-малко от половината терапевтични цикли, при които са съобщени събития на диария. Медианата на продължителността на употребата на антидиарични средства е 3 дни на цикъл (вж. точка 4.4).

#### *Повишен креатинин без нарушена бъбречна функция*

Повишаване на серумния креатинин е наблюдавано при пациенти, лекувани с тукатиниб, поради инхибирането на бъбречния тубуларен транспорт на креатинина, без повлияване на гломерулната функция. При клинични проучвания повишени нива на серумния креатинин (средно повишение 30 %) са наблюдавани през първия цикъл на лечение с тукатиниб, останали са повишени, но постоянни през целия период на лечението и са били обратими след преустановяване на лечението.

#### Специални популации

##### *Старческа възраст*

В проучването HER2CLIMB 82 пациенти, които са получавали тукатиниб, са били  $\geq 65$  години, от които 8 пациенти са били  $\geq 75$  години. Честотата на сериозните нежелани реакции е 34 % при пациентите  $\geq 65$  години в сравнение с 28 % при пациентите  $< 65$  години. Имало е твърде малко пациенти  $\geq 75$  години, за да се оценят различията по отношение на безопасността.

##### Съобщаване на подозирани нежелани реакции

Съобщаването на подозирани нежелани реакции след разрешаване за употреба на лекарствения продукт е важно. Това позволява да продължи наблюдението на съотношението полза/риск за лекарствения продукт. От медицинските специалисти се изисква да съобщават всяка подозирана нежелана реакция чрез национална система за съобщаване, посочена в [Приложение V](#).

## **4.9 Предозиране**

Няма специфичен антидот и ползата от хемодиализа при лечението на предозиране на тукатиниб не е известна. В случай на предозиране лечението с тукатиниб трябва да се спре и трябва да се приложат общи поддържащи мерки.

## **5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА**

### **5.1 Фармакодинамични свойства**

Фармакотерапевтична група: Антинеопластични средства, протеинкиназни инхибитори, АТС код: L01EH03.

## Механизъм на действие

Тукатиниб е обратим, мощен и селективен тирозинкиназен инхибитор на HER2. При анализи на клетъчната сигнализация тукатиниб е > 1 000 пъти по-селективен за HER2 в сравнение с рецептора на епидермалния растежен фактор. *In vitro* тукатиниб инхибира фосфорилирането на HER2 и HER3, което води до инхибиране на низходящата клетъчна сигнализация и клетъчна пролиферация, и предизвиква смърт на HER2-индуцираните туморни клетки. *In vivo*, тукатиниб инхибира растежа на HER2-позитивните тумори и комбинацията от тукатиниб и трастузумаб показва засилено противотуморно действие *in vitro* и *in vivo* в сравнение със самостоятелно приложение на всеки от лекарствените продукти.

## Фармакодинамични ефекти

### *Сърдечна електрофизиология*

Многократни дози тукатиниб 300 mg, прилагани два пъти дневно, не са повлияли QTc интервала в едно TQT проучване при здрави участници.

## Клинична ефикасност и безопасност

Ефикасността на тукатиниб в комбинация с трастузумаб и капецитабин е оценена в едно рандомизирано, двойносляпо, плацебо-контролирано глобално проучване с активен компаратор (HER2CLIMB). Включените пациенти са били с локално авансирал, нерезектабилен или метастатичен HER2-позитивен рак на гърдата, със или без мозъчни метастази, и са имали предходно лечение с трастузумаб, пертузумаб и трастузумаб емтанзин (T-DM1), поотделно или в комбинация, при условията на неoadювантно, адювантно или метастатично лечение. Свърхекспресията или амплификацията на HER2 е потвърдена чрез анализ в централна лаборатория.

Пациентите с мозъчни метастази, включително тези с нелекувани или прогресиращи лезии, са били подходящи за включване в проучването, при условие че са били неврологично стабилни и не са се нуждаели от незабавно облъчване или операция на мозъка. Пациентите, които са се нуждаели от незабавна локална интервенция, са могли да получат локална терапия и впоследствие да бъдат включени в проучването. В проучването са включени пациенти с нелекувани мозъчни метастази и пациенти с лекувани мозъчни метастази, които или са останали без промяна, или са прогресирали след последното облъчване или операция на мозъка. Пациенти са изключвани от проучването, ако са получавали системни кортикостероиди (общо  $\geq 2$  mg дексаметазон или еквивалент дневно) за контролиране на симптомите на метастази в ЦНС < 28 дни преди първата доза от лечението в проучването. В проучването не са включвани и пациенти с лептоменингеално заболяване. Пациенти, които преди това са били лекувани с тирозинкиназни инхибитори на HER2, не са включвани, с изключение на тези, които са получавали лапатиниб в продължение на  $\leq 21$  дни и той е бил преустановен по причини, различни от прогресия на заболяването или тежка токсичност. При пациенти с хормон-рецептор-позитивни тумори ендокринната терапия не е била разрешена като съпътстваща терапия, с изключение на агонисти на гонадотропин-освобождаващия хормон, използвани за овариална супресия при пременопаузални жени.

Общо 612 пациенти са рандомизирани 2:1 да получават тукатиниб в комбинация с трастузумаб и капецитабин (N = 410) или плацебо в комбинация с трастузумаб и капецитабин (N = 202). Рандомизирането е стратифицирано по наличие на анамнеза за мозъчни метастази („да“ спрямо „не“), пърформанс статус (performance status) по скалата на Източната кооперативна онкологична група (Eastern Cooperative Oncology Group, ECOG) (0 *спрямо* 1) и регион (САЩ, Канада и останалия свят).

Демографските данни за пациентите са балансираны между рамената на лечение. Медианата на възрастта е 54 години (диапазон, 25 до 82); 116 (19 %) пациенти са на възраст 65 години или по-възрастни. 444 пациенти са от бялата раса (73 %) и 607 са жени (99 %). 314 пациенти (51 %) са с пърформанс статус (performance status) по ECOG 1, а 298 пациенти (49 %) - 0. Шестдесет процента имат естроген и/или прогестерон рецептор-позитивно заболяване. Четиридесет и осем

процента от пациентите са с наличие на анамнеза за мозъчни метастази; от тях 23 % имат нелекувани мозъчни метастази, 40 % са с лекувани, но останали непроменени мозъчни метастази и 37 % са с лекувани, но рентгенографски прогресиращи мозъчни метастази. Освен това 49 % от пациентите имат белодробни метастази, 35 % имат чернодробни метастази и 14 % имат кожни метастази. Пациентите са с медиана 4 (диапазон 2 до 17) на предишни линии на системна терапия и медиана 3 (диапазон 1 до 14) на предишни линии на системна терапия в условията на метастатично заболяване. Всички пациенти са получавали предходни лечения на базата на трастузумаб и трастузумаб емтанзин и всички, с изключение на двама пациенти, са имали предходно лечение на базата на пертузумаб.

Тукатиниб или плацебо, 300 mg перорално два пъти дневно, е прилаган до прогресия на заболяването или неприемлива токсичност. Трастузумаб е прилаган интравенозно като натоварваща доза 8 mg/kg на Ден 1 от Цикъл 1, последвано от поддържаща доза 6 mg/kg на Ден 1 от всеки следващ 21-дневен цикъл. Алтернативна възможност за прилагане на трастузумаб е фиксирана доза 600 mg, прилагана подкожно на Ден 1 от всеки 21-дневен цикъл. Капецитабин, 1 000 mg/m<sup>2</sup> перорално два пъти дневно, е прилаган на Дни 1 до 14 от всеки 21-дневен цикъл.

Първичната крайна точка е преживяемост без прогресия (progression-free survival, PFS), установена чрез заслепен независим централен преглед (blinded independent central review, BICR) при първите 480 рандомизирани пациенти. При тази популация медианата на продължителността на експозиция на тукатиниб е 7,3 месеца (диапазон < 0,1; 35,1) при пациентите в рамото на лечение с тукатиниб + трастузумаб + капецитабин в сравнение с 4,4 месеца (диапазон < 0,1; 24,0) на плацебо при пациентите в рамото на лечение с плацебо + трастузумаб + капецитабин. Наблюдавани са сходни различия в експозицията на трастузумаб и капецитабин.

Вторичните крайни точки са оценени при всички рандомизирани пациенти (N = 612) и включват обща преживяемост (overall survival, OS), преживяемост без прогресия (PFS) сред пациентите с анамнеза за наличие на мозъчни метастази (PFS among patients with a history or presence of brain metastases, PFS<sub>BrainMets</sub>) и потвърдена честота на обективен отговор (objective response rate, ORR).

Резултатите за първичната и ключовите вторични крайни точки са съвместими сред предварително определените подгрупи: хормон-рецепторен статус, наличие на анамнеза за мозъчни метастази, статус по ECOG и регион. PFS, определена от изследователя, е съвместима с PFS, оценена с BICR.

Резултатите за ефикасност от първичния анализ са обобщени в Таблица 5 и на Фигури 1 и 2.

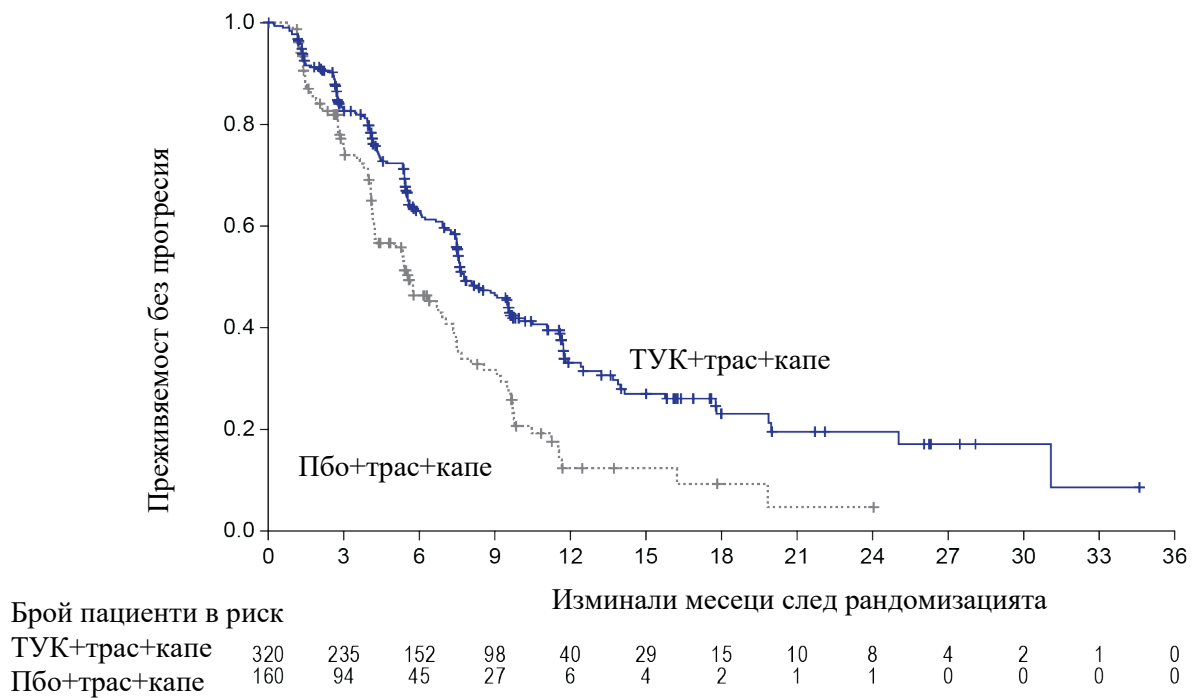
**Таблица 5. Резултати за ефикасност от проучването HER2CLIMB (първичен анализ)**

	<b>Тукатиниб + трастузумаб + капецитабин</b>	<b>Плацебо + трастузумаб + капецитабин</b>
<b>PFS<sup>1</sup></b>	<b>N = 320</b>	<b>N = 160</b>
Брой събития (%)	178 (56)	97 (61)
Коефициент на риска (95 % ДИ) <sup>2</sup>	0,54 (0,42; 0,71)	
Р-стойност <sup>3</sup>	< 0,00001	
Медиана (месеци) (95 % ДИ)	7,8 (7,5; 9,6)	5,6 (4,2; 7,1)
<b>OS</b>	<b>N = 410</b>	<b>N = 202</b>
Брой смъртни случаи, n (%)	130 (32)	85 (42)
Коефициент на риска (95 % ДИ) <sup>2</sup>	0,66 (0,50; 0,87)	
Р-стойност <sup>3</sup>	0,00480	
Медиана на OS, месеци (95 % ДИ)	21,9 (18,3; 31,0)	17,4 (13,6; 19,9)
<b>PFS<sub>BrainMets</sub><sup>4</sup></b>	<b>N = 198</b>	<b>N = 93</b>
Брой събития (%)	106 (53,5)	51 (54,8)
Коефициент на риска (95 % ДИ) <sup>2</sup>	0,48 (0,34; 0,69)	
Р-стойност <sup>3</sup>	< 0,00001	
Медиана (месеци) (95 % ДИ)	7,6 (6,2; 9,5)	5,4 (4,1; 5,7)
<b>Потвърдена ORR при пациенти с измеримо заболяване</b>	<b>N = 340</b>	<b>N = 171</b>
ORR (95 % ДИ) <sup>5</sup>	40,6 (35,3; 46,0)	22,8 (16,7; 29,8)
Р-стойност <sup>6</sup>	0,00008	
CR (%)	3 (0,9)	2 (1,2)
PR (%)	135 (39,7)	37 (21,6)
<b>DOR</b>		
Медиана на DOR в месеци (95 % CI) <sup>7</sup>	8,3 (6,2; 9,7)	6,3 (5,8; 8,9)

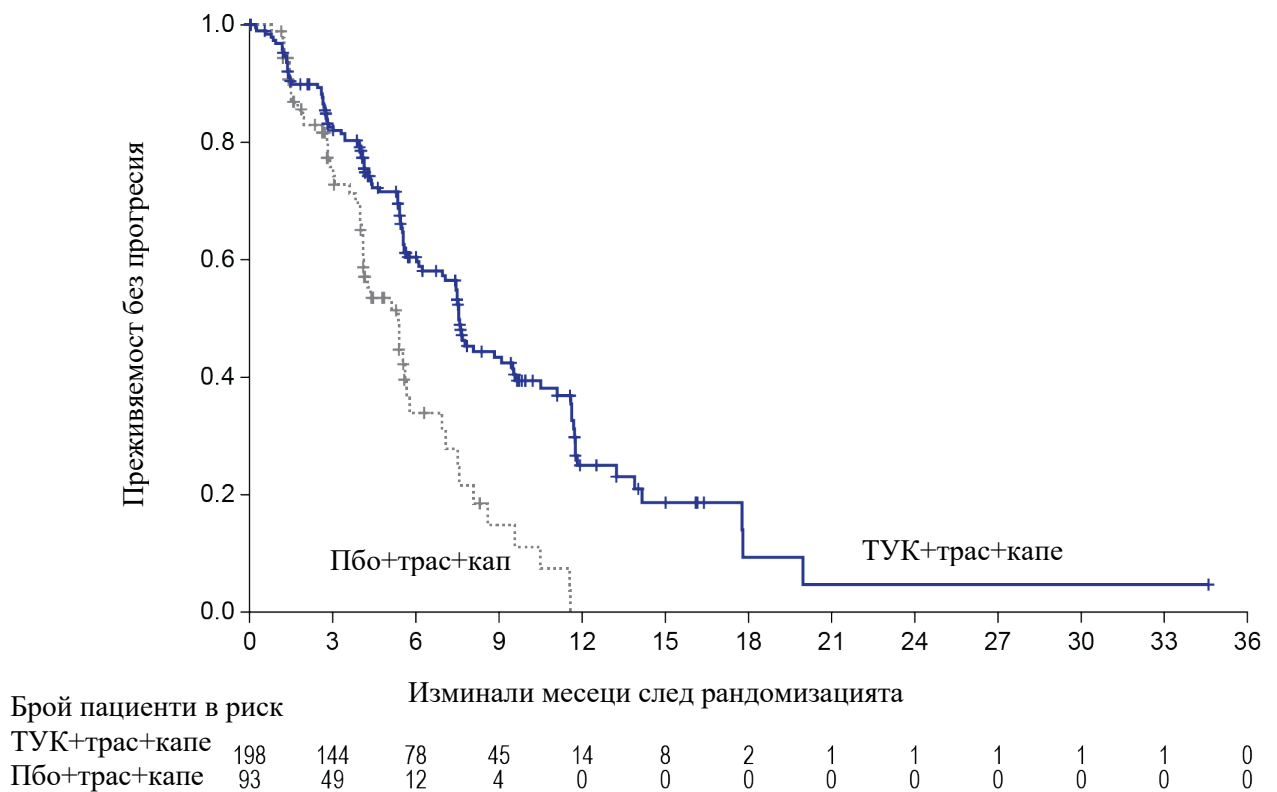
BICR = заслепен независим централен преглед; ДИ = доверителен интервал; PFS = преживяемост без прогресия; OS = обща преживяемост; ORR = честота на обективен отговор; CR = пълен отговор; PR = частичен отговор; DOR = продължителност на отговора.

1. Първичен анализ на PFS, проведен при първите 480 рандомизирани пациенти. PFS на базата на анализ по метода на Kaplan-Meier.
2. Коефициентът на риска и 95 %-ните доверителни интервали са базирани на стратифициран регресионния модел на Cox за пропорционалност на риска, контролиращ стратификационните фактори (наличие на анамнеза за мозъчни метастази, статус по скалата на Източната кооперативна онкологична група (ECOG) и регион на света)
3. Двустранна р-стойност на базата на процедура на повторно рандомизиране, контролираща стратификационните фактори
4. Анализът включва пациенти с анамнеза или наличие на паренхимни мозъчни метастази на изходно ниво, включително таргетни и нетаргетни лезии. Не включва пациенти само с дурални лезии.
5. Двустранен 95 %-ен точен доверителен интервал, изчислен с помощта на метода на Clopper-Pearson
6. Тест на Cochran-Mantel-Haenszel, контролиращ стратификационните фактори (наличие на анамнеза за мозъчни метастази, статус по скалата на Източната кооперативна онкологична група (ECOG) и регион на света)
7. Изчислена с помощта на комплементарен метод на log-log трансформация

**Фигура 1. Криви на Kaplan-Meier на преживяемостта без прогресия (според оценката от BICR)**



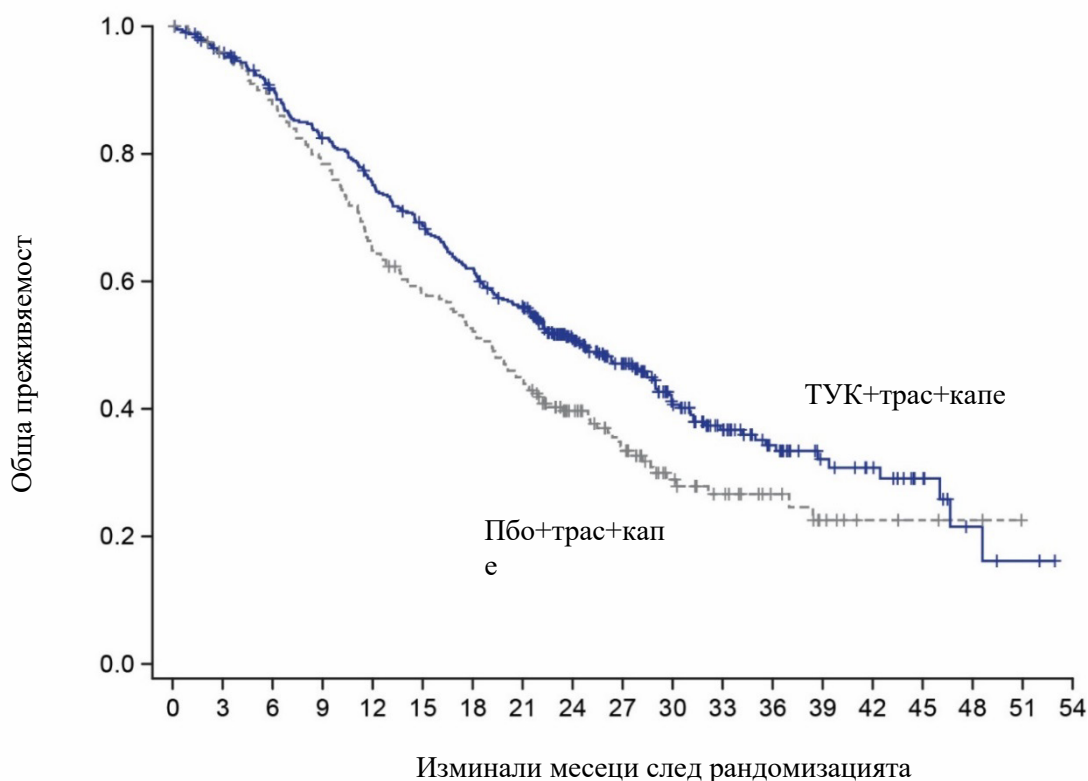
**Фигура 2. Криви на Kaplan Meier на преживяемостта без прогресия (според оценката от BICR) при пациенти с мозъчни метастази**



Както е планирано според протокола, приблизително две години след рандомизацията на последния пациент е извършен окончателният анализ на OS въз основа на 370 събития, което отговаря на медиана на проследяване 29,6 месеца. Медианата на OS е 24,7 месеца (95 % ДИ: 21,6; 28,9) при пациентите в рамото на лечение с тукатиниб + трастузумаб + капецитабин в

сравнение с 19,2 месеца (95 % ДИ: 16,4; 21,4) при пациентите в рамата на лечение с плацебо + трастузумаб + капецитабин (КР = 0,725; 95 % ДИ: 0,585; 0,898). Окончателният анализ на OS е представен на Фигура 3.

**Фигура 3. Криви на Kaplan-Meier на общата преживяемост (окончателен анализ)**



Брой пациенти в риск	Изминали месеци след рандомизацията																		
TUC+трас+капе	410	387	356	325	295	268	241	214	153	122	81	56	38	24	19	11	4	2	0
Пбо+трас+капе	202	191	174	156	129	114	103	87	63	47	28	21	14	8	4	3	2	0	0

### Педиатрична популация

Европейската агенция по лекарствата освобождава от задължението за предоставяне на резултатите от проучванията с TUKYSA във всички подгрупи на педиатричната популация при злокачествени неоплазми на гърдата (вж. точка 4.2 за информация относно употреба в педиатрията).

### **5.2 Фармакокинетични свойства**

Плазмената експозиция на тукатиниб ( $AUC_{inf}$  и  $C_{max}$ ) показва пропорционални на дозата повишения при перорални дози 50 до 300 mg (0,17 до 1 пъти препоръчителната доза). Тукатиниб показва 1,7 пъти по-голямо кумулиране по отношение на  $AUC$  и 1,5 пъти - по отношение на  $C_{max}$  след приложение на 300 mg тукатиниб два пъти дневно за 14 дни. Времето до достигане на стационарно състояние е приблизително 4 дни.

### Абсорбция

След единична перорална доза тукатиниб 300 mg медианата на времето до достигане на пикова плазмена концентрация е приблизително 2,0 часа (диапазон 1,0 до 4,0 часа).



### Ефекти на храната

След приложение на единична доза тукатиниб при 11 участници след прием на храна с високо съдържание на мазнини (приблизително 58 % мазнини, 26 % въглехидрати и 16 % протеини), средната  $AUC_{inf}$  се повишава 1,5 пъти,  $T_{max}$  се променя от 1,5 часа на 4,0 часа и  $C_{max}$  остава непроменена. Ефектът от храната върху фармакокинетика на тукатиниб не е клинично значим, следователно тукатиниб може да се прилага независимо от приема на храна.

### Разпределение

Привидният обем на разпределение на тукатиниб е приблизително 1 670 l при здрави участници след единична доза 300 mg. Свързването с плазмените протеини е 97,1 % при клинично значими концентрации.

### Биотрансформация

Тукатиниб се метаболизира главно чрез CYP2C8 и в по-малка степен чрез CYP3A и алдехид оксидаза.

### In vitro проучвания за лекарствените взаимодействия

Тукатиниб е субстрат на CYP2C8 и CYP3A.

Тукатиниб е обратим инхибитор на CYP2C8 и CYP3A и зависим от времето инхибитор на CYP3A при клинично значими концентрации.

Тукатиниб има нисък инхибиращ потенциал по отношение на CYP1A2, CYP2B6, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6 и UGT1A1 при клинично значими концентрации.

Тукатиниб е субстрат на P-gp и BCRP. Тукатиниб не е субстрат на OAT1, OAT3, OCT1, OCT2, OATP1B1, OATP1B3, MATE1, MATE2-K и BSEP.

Тукатиниб инхибира MATE1/MATE2-K-медиацияния транспорт на метформин и OCT2/MATE1-медиацияния транспорт на креатинина. Наблюдаваното повишаване на серумния креатинин при клинични проучвания с тукатиниб се дължи на инхибиране на тубуларната секреция на креатинина чрез OCT2 и MATE1.

### Елиминиране

След единична перорална доза 300 mg, тукатиниб се елиминира от плазмата със среден геометричен полуживот приблизително 8,5 часа и привиден клирънс 148 l/h при здрави участници.

### Екскреция

Тукатиниб се елиминира предимно по хепатобилиарен път, като бъбречното елиминиране е незначително. След единична перорална доза 300 mg  $^{14}C$ -тукатиниб приблизително 85,8 % от общата радиоизотопно маркирана доза се възстановява във фекалиите (15,9 % от приложената доза като тукатиниб в непроменен вид) и 4,1 % в урината с пълно общо възстановяване 89,9 % в рамките на 312 часа след приема на дозата. В плазмата приблизително 75,6 % от плазмената радиоактивност остава непроменена, 19 % се отдава на идентифицирани метаболити и приблизително 5 % е неопределена.

### Специални популации

На базата на популационен фармакокинетичен анализ според демографските характеристики, възрастта (< 65 години (N = 211); ≥ 65 години (N = 27)), нивото на албумина (25,0 до 52,0 g/l), креатининовият клирънс ( $CL_{Cr}$  60 до 89 ml/min (N = 89);  $CL_{Cr}$  30 до 59 ml/min (N = 5)), телесното тегло (40,7 до 138,0 kg) и расата (бели (N = 168), афроамериканци (N = 53) или от азиатски произход (N = 10)) нямат клинично значим ефект върху експозицията на тукатиниб. Няма данни за участници с тежка степен на увреждане на бъбречната функция.

### *Бъбречно увреждане*

Фармакокинетиката на тукатиниб при бъбречно увреждане не е оценявана в специално проучване.

### *Чернодробно увреждане*

Леката (клас А по Child-Pugh) и умерената (клас В по Child-Pugh) степен на чернодробно увреждане нямат клинично значим ефект върху експозицията на тукатиниб.  $AUC_{inf}$  на тукатиниб се увеличава 1,6 пъти при участници с тежка степен (клас С по Child-Pugh) на чернодробно увреждане в сравнение с участници с нормална чернодробна функция. Няма данни за пациенти с рак на гърдата с тежка степен на увреждане на чернодробната функция.

## **5.3 Предклинични данни за безопасност**

Не са провеждани проучвания за канцерогенност с тукатиниб.

Тукатиниб не е кластогенен или мутагенен при стандартния набор анализи за генотоксичност.

При проучвания за токсичност при многократно прилагане при плъхове е наблюдавано намаление на жълтите тела/киста на жълтото тяло, увеличени интерстициални клетки на яйчника, атрофия на матката и муцификация на влагалището при дози  $\geq 6$  mg/kg/ден, прилагани два пъти дневно, еквивалентни на 0,09 пъти експозицията при хора на базата на  $AUC_{0-12}$  при препоръчителната доза. Не са наблюдавани хистологични ефекти върху репродуктивната система на мъжките и женските животни при дългоопашати макаци или върху репродуктивната система на мъжките животни при плъхове при дози, водещи до експозиция до 8 пъти (при маймуна) или 13 пъти (при плъх) експозицията при хора при препоръчителната доза на базата на  $AUC_{0-12}$ .

Проучвания за токсичност върху ембриофеталното развитие са проведени при зайци и плъхове. При бременни зайци са наблюдавани повишена резорбция, намален процент живи фетуси и скелетни, висцерални и външни малформации при фетусите при  $\geq 90$  mg/kg/ден; при тази доза експозицията на майката е приблизително еквивалентна на експозицията при хора при препоръчителната доза на базата на AUC. При бременни плъхове са наблюдавани понижено и повишено телесно тегло на майката при дози  $\geq 90$  mg/kg/ден. Наблюдавани са фетални ефекти на понижено тегло и забавена осификация при  $\geq 120$  mg/kg/ден; при тази доза експозицията на майката е приблизително 6 пъти по-голяма от експозицията при хора при препоръчителната доза на базата на AUC.

## **6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ**

### **6.1 Списък на помощните вещества**

#### Ядро на таблетката

Коповидон (E1208)

Кросповидон (E1202)

Натриев хлорид

Калиев хлорид (E508)

Натриев хидрогенкарбонат (E500)

Силициев диоксид, колоиден безводен (E551)

Магнезиев стеарат

Микрокристална целулоза

#### Филмово покритие

Поли(винилов алкохол) (E1203)

Титанов диоксид (E171)

Макрогол 4000 (E1521)

Талк (E553b)

Жълт железен оксид (E172)

## **6.2 Несъвместимости**

Неприложимо

## **6.3 Срок на годност**

2 години

## **6.4 Специални условия на съхранение**

Този лекарствен продукт не изисква специални условия на съхранение.

## **6.5 Вид и съдържание на опаковката**

Блистер от oPA/Al/PVC, запечатан с алуминиево фолио.

### TUKYSA 50 mg филмирани таблетки

Всяка картонена опаковка съдържа 88 филмирани таблетки (11 блистера с по 8 таблетки).

### TUKYSA 150 mg филмирани таблетки

Всяка картонена опаковка съдържа 84 филмирани таблетки (21 блистера с по 4 таблетки).

Не всички видове опаковки могат да бъдат пуснати на пазара.

## **6.6 Специални предпазни мерки при изхвърляне**

Неизползваният лекарствен продукт или отпадъчните материали от него трябва да се изхвърлят в съответствие с местните изисквания.

## **7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

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

## **8. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

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

## **9. ДАТА НА ПЪРВО РАЗРЕШАВАНЕ/ПОДНОВЯВАНЕ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

11 февруари 2021 г.

## **10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА**

Подробна информация за този лекарствен продукт е предоставена на уебсайта на Европейската агенция по лекарствата <http://www.ema.europa.eu>.

## **ПРИЛОЖЕНИЕ II**

- A. ПРОИЗВОДИТЕЛ(И), ОТГОВОРЕН(НИ) ЗА ОСВОБОЖДАВАНЕ НА ПАРТИДИ**
- Б. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА ДОСТАВКА И УПОТРЕБА**
- В. ДРУГИ УСЛОВИЯ И ИЗИСКВАНИЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**
- Г. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА БЕЗОПАСНА И ЕФЕКТИВНА УПОТРЕБА НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ**

## **A. ПРОИЗВОДИТЕЛ, ОТГОВОРЕН ЗА ОСВОБОЖДАВАНЕ НА ПАРТИДИ**

Име и адрес на производителя, отговорен за освобождаване на партидите

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

## **Б. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА ДОСТАВКА И УПОТРЕБА**

Лекарственият продукт се отпуска по ограничено лекарско предписание (вж. Приложение I: Кратка характеристика на продукта, точка 4.2).

## **В. ДРУГИ УСЛОВИЯ И ИЗИСКВАНИЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

- **Периодични актуализирани доклади за безопасност (ПАДБ)**

Изискванията за подаване на ПАДБ за този лекарствен продукт са посочени в списъка с референтните дати на Европейския съюз (EURD списък), предвиден в чл. 107в, ал. 7 от Директива 2001/83/ЕО, и във всички следващи актуализации, публикувани на европейския уебпортал за лекарства.

## **Г. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА БЕЗОПАСНА И ЕФЕКТИВНА УПОТРЕБА НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ**

- **План за управление на риска (ПУР)**

Притежателят на разрешението за употреба (ПРУ) трябва да извършва изискваните дейности и действия, свързани с проследяване на лекарствената безопасност, посочени в одобрения ПУР, представен в Модул 1.8.2 на разрешението за употреба, както и във всички следващи одобрени актуализации на ПУР.

Актуализиран ПУР трябва да се подава:

- по искане на Европейската агенция по лекарствата;
- винаги, когато се изменя системата за управление на риска, особено в резултат на получаване на нова информация, която може да доведе до значими промени в съотношението полза/риск, или след достигане на важен етап (във връзка с проследяване на лекарствената безопасност или свеждане на риска до минимум).

**ПРИЛОЖЕНИЕ III**

**ДАНИИ ВЪРХУ ОПАКОВКАТА И ЛИСТОВКА**

## **А. ДАНИИ ВЪРХУ ОПАКОВКАТА**



**ДАНИИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ВТОРИЧНАТА ОПАКОВКА  
КАРТОНЕНА ОПАКОВКА**

**1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ**

TUKYSA 50 mg филмирани таблетки  
тукатиноб

**2. ОБЯВЯВАНЕ НА АКТИВНОТО(ИТЕ) ВЕЩЕСТВО(А)**

Всяка филмирана таблетка съдържа 50 mg тукатиноб.

**3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА**

Съдържа натрий и калий. Преди употреба прочетете листовката.

**4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА**

Филмирани таблетки

88 филмирани таблетки

**5. НАЧИН НА ПРИЛОЖЕНИЕ И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ**

Преди употреба прочетете листовката.  
За перорално приложение.

**6. СПЕЦИАЛНО ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ, ЧЕ ЛЕКАРСТВЕНИЯТ ПРОДУКТ ТРЯБВА  
ДА СЕ СЪХРАНЯВА НА МЯСТО ДАЛЕЧЕ ОТ ПОГЛЕДА И ДОСЕГА НА ДЕЦА**

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

**7. ДРУГИ СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ, АКО Е НЕОБХОДИМО**

**8. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ**

Годен до:

**9. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ**

Този лекарствен продукт не изисква специални условия на съхранение.

**10. СПЕЦИАЛНИ ПРЕДПАЗНИ МЕРКИ ПРИ ИЗХВЪРЛЯНЕ НА НЕИЗПОЛЗВАНА ЧАСТ ОТ ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ ИЛИ ОТПАДЪЧНИ МАТЕРИАЛИ ОТ ТЯХ, АКО СЕ ИЗИСКВАТ ТАКИВА**

**11. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

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

**12. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

EU/1/20/1526/001

**13. ПАРТИДЕН НОМЕР**

Парт.№

**14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ**

**15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА**

**16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА**

TUKYSA 50 mg

**17. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДВУИЗМЕРЕН БАРКОД**

Двуизмерен баркод с включен уникален идентификатор

**18. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР – ДАННИ ЗА ЧЕТЕНЕ ОТ ХОРА**

PC  
SN  
NN

**МИНИМУМ ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖАТ БЛИСТЕРИТЕ И ЛЕНТИТЕ  
БЛИСТЕР**

**1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ**

TUKYSA 50 mg таблетки  
тукатиниб

**2. ИМЕ НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

Seagen B.V.

**3. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ**

EXP

**4. ПАРТИДЕН НОМЕР**

Lot

**5. ДРУГО**

**ДАНИИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ВТОРИЧНАТА ОПАКОВКА  
КАРТОНЕНА ОПАКОВКА**

**1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ**

TUKYSA 150 mg филмирани таблетки  
тукатиниб

**2. ОБЯВЯВАНЕ НА АКТИВНОТО(ИТЕ) ВЕЩЕСТВО(А)**

Всяка филмирана таблетка съдържа 150 mg тукатиниб.

**3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА**

Съдържа натрий и калий. **Преди употреба прочетете листовката.**

**4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА**

**Филмирани таблетки**

84 филмирани таблетки

**5. НАЧИН НА ПРИЛОЖЕНИЕ И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ**

Преди употреба прочетете листовката.  
За перорално приложение.

**6. СПЕЦИАЛНО ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ, ЧЕ ЛЕКАРСТВЕНИЯТ ПРОДУКТ ТРЯБВА  
ДА СЕ СЪХРАНЯВА НА МЯСТО ДАЛЕЧЕ ОТ ПОГЛЕДА И ДОСЕГА НА ДЕЦА**

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

**7. ДРУГИ СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ, АКО Е НЕОБХОДИМО**

**8. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ**

Годен до:

**9. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ**

Този лекарствен продукт не изисква специални условия на съхранение.

**10. СПЕЦИАЛНИ ПРЕДПАЗНИ МЕРКИ ПРИ ИЗХВЪРЛЯНЕ НА НЕИЗПОЛЗВАНА ЧАСТ ОТ ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ ИЛИ ОТПАДЪЧНИ МАТЕРИАЛИ ОТ ТЯХ, АКО СЕ ИЗИСКВАТ ТАКИВА**

**11. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

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

**12. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

EU/1/20/1526/002

**13. ПАРТИДЕН НОМЕР**

Парт.№

**14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ**

**15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА**

**16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА**

TUKYSA 150 mg

**17. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДВУИЗМЕРЕН БАРКОД**

Двуизмерен баркод с включен уникален идентификатор

**18. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР – ДАННИ ЗА ЧЕТЕНЕ ОТ ХОРА**

PC  
SN  
NN

**МИНИМУМ ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖАТ БЛИСТЕРИТЕ И ЛЕНТИТЕ  
БЛИСТЕР**

**1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ**

TUKYSA 150 mg таблетки  
тукатиниб

**2. ИМЕ НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

Seagen B.V.

**3. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ**

EXP

**4. ПАРТИДЕН НОМЕР**

Lot

**5. ДРУГО**

## **Б. ЛИСТОВКА**

## Листовка: информация за пациента

### TUKYSA 50 mg филмирани таблетки TUKYSA 150 mg филмирани таблетки тукатиниб (tucatinib)

▼ Този лекарствен продукт подлежи на допълнително наблюдение. Това ще позволи бързото установяване на нова информация относно безопасността. Можете да дадете своя принос като съобщите всяка нежелана реакция, която сте получили. За начина на съобщаване на нежелани реакции вижте края на точка 4.

**Прочетете внимателно цялата листовка, преди да започнете да приемате това лекарство, тъй като тя съдържа важна за Вас информация.**

- Запазете тази листовка. Може да се наложи да я прочетете отново.
- Ако имате някакви допълнителни въпроси, попитайте Вашия лекар или фармацевт.
- Това лекарство е предписано лично на Вас. Не го преотстъпвайте на други хора. То може да им навреди, независимо че признаците на тяхното заболяване са същите като Вашите.
- Ако получите някакви нежелани реакции, уведомете Вашия лекар или фармацевт. Това включва и всички възможни нежелани реакции, неописани в тази листовка. Вижте точка 4.

#### Какво съдържа тази листовка

1. Какво представлява TUKYSA и за какво се използва
2. Какво трябва да знаете, преди да приемете TUKYSA
3. Как да приемате TUKYSA
4. Възможни нежелани реакции
5. Как да съхранявате TUKYSA
6. Съдържание на опаковката и допълнителна информация

#### 1. Какво представлява TUKYSA и за какво се използва

##### Какво представлява TUKYSA

TUKYSA е лекарство за лечение на рак на гърдата. Съдържа активното вещество тукатиниб и принадлежи към група лекарства, наречени протеинкиназни инхибитори, които предотвратяват растежа на някои видове ракови клетки в организма.

##### За какво се използва TUKYSA

TUKYSA се използва при възрастни, които имат рак на гърдата:

- с рецептор (таргет) върху раковите клетки, наречен рецептор 2 на човешкия епидермален растежен фактор (HER2-позитивен рак на гърдата)
- разпространен извън първоначалния тумор или в други органи, като мозъка, или който не може да бъде отстранен с операция
- лекуван преди това с определени други лекарства за рак на гърдата

TUKYSA се приема с две други лекарства за рак – **трастузумаб** и **капецитабин**. Предлагат се отделни листовки с информация за пациента за тези лекарства. **Попитайте Вашия лекар** за тях.



## Как действа TUKYSA

TUKYSA действа, като блокира HER2 рецепторите върху раковите клетки. HER2 произвежда сигнали, които могат да подпомогнат растежа на рака, и блокирането му може да забави или да спре растежа на раковите клетки, или напълно да ги убие.

## 2. Какво трябва да знаете, преди да приемете TUKYSA

### Не приемайте TUKYSA

- ако сте алергични към тукатиниб или към някоя от останалите съставки на това лекарство (изброени в точка 6).

### Предупреждения и предпазни мерки

- Говорете с Вашия лекар, преди да приемете TUKYSA, ако имате чернодробни проблеми. По време на лечението Вашият лекар ще Ви назначава изследвания, за да проверява дали черният Ви дроб функционира добре.
- TUKYSA може да предизвика тежка диария. Говорете с Вашия лекар незабавно при първия признак на диария (редки изпражнения) и ако диарията продължава, придружена с гадене и/или повръщане.
- TUKYSA може да причини увреждане на бебето, преди то да се роди, когато се приема от бременна жена. Говорете с Вашия лекар, преди да приемете TUKYSA, ако смятате, че може да сте бременна или планирате бременност. Вижте точката относно „Бременност и кърмене” по-долу.

### Деца и юноши

TUKYSA не трябва да се използва при деца под 18-годишна възраст. Безопасността на TUKYSA и неговата ефективност не са проучени при тази възрастова група.

### Други лекарства и TUKYSA

**Трябва да кажете на Вашия лекар или фармацевт, ако приемате, наскоро сте приемали или е възможно да приемате други лекарства.**

Някои лекарства могат да повлияят начина по който действа TUKYSA или TUKYSA може да повлияе техния начин на действие. Тези лекарства включват някои лекарства в следните групи:

- жълт кантарион – растителен продукт, използван за лечение на депресия
- итраконазол, кетоконазол, вориконазол, позаконазол – използвани за лечение на гъбични инфекции
- рифампицин – използван за лечение на бактериални инфекции
- дарунавир, саквинавир, типранавир – използвани за лечение на инфекция с човешкия имунодефицитен вирус (ХИВ)
- фенитоин, карбамазепин – използвани за лечение на епилепсия или болезнено състояние на лицето, наречено тригеминална невралгия, или за контролиране на сериозно разстройство на настроението, когато други лекарства не действат
- буспирон – използван за лечение на определени проблеми с психичното здраве
- сиролимус, такролимус – използвани за контрол на имунния отговор на Вашия организъм след трансплантация
- дигоксин – използван за лечение на проблеми със сърцето
- ломитапид, ловастатин – използвани за лечение на повишени нива на холестерола
- алфентанил – използван за облекчаване на болки
- аванафил, варденафил – използван за лечение на еректилна дисфункция
- дарифенацин – използван за лечение на неволно изпускане на урина

- мидазолам, триазолам – използвани за лечение на припадъци, нарушения, свързани с безпокойство, паника, възбуда и безсъние
- репаглинид – използван за лечение на диабет тип 2
- ебастин – антихистамин, използван за лечение на сезонен и целогодишен алергичен ринит и риноконюнктивит
- еверолимус, ибрутиниб – използвани за лечение на определени видове рак
- налоксегол – използван за лечение на запек

### **Бременност и кърмене**

Използването на TUKYSA може да има вредни ефекти върху бебето, преди то да се роди, когато се приема от бременна жена. Вашия лекар ще Ви направи тест за бременност, преди да започнете да приемате TUKYSA.

- Ако сте **бременна**, смятате, че **може да сте бременна** или **планирате бременност**, **посъветвайте се с Вашия лекар** преди употребата на това лекарство. Лекарят ще прецени потенциалната полза за Вас спрямо риска за бебето, преди то да се роди.
- **Използвайте надежден метод за контрацепция**, за да избегнете бременност, докато приемате TUKYSA и в продължение на поне 1 седмица след последната доза.
- **Ако сте мъж и имате сексуална партньорка, която може да забременее**, използвайте **надежден метод за контрацепция**, за да избегнете бременност, докато приемате TUKYSA и в продължение на поне 1 седмица след последната доза.
- Ако **забременеете** по време на лечението с TUKYSA, **трябва да кажете на Вашия лекар**. Лекарят ще прецени потенциалната полза за Вас от продължаването на приема на това лекарство и риска за бебето, преди то да се роди.

Не е известно дали TUKYSA преминава в кърмата.

- Ако **кърмите** или **планирате да кърмите**, **посъветвайте се с Вашия лекар** преди употребата на това лекарство. Не трябва да кърмите по време на лечението с TUKYSA и в продължение на поне 1 седмица след последната доза. Говорете с Вашия лекар за най-подходящия начин за хранене на Вашето бебе по време на лечението.

**Посъветвайте се с Вашия лекар или фармацевт** преди употребата на TUKYSA, ако имате някакви въпроси.

### **Шофиране и работа с машини**

Не се очаква TUKYSA да повлияе способността Ви за шофиране или работа с машини. Все пак, отговорността е Ваша за решението дали можете да шофирате моторно превозно средство или да изпълнявате други задачи, които изискват повишена съсредоточеност.

### **TUKYSA съдържа натрий и калий**

Това лекарство съдържа 55,3 mg натрий (основна съставка на готварската/трапезната сол) във всяка доза 300 mg. Това количество е еквивалентно на 2,75 % от препоръчителния максимален дневен хранителен прием на натрий за възрастен.

Това лекарство съдържа 60,6 mg калий на доза 300 mg. Това трябва да се има предвид при пациенти с намалена функция на бъбреците или при пациенти на диета с контролиран прием на калий.

## **3. Как да приемате TUKYSA**

Винаги приемайте това лекарство точно както Ви е казал Вашият лекар или фармацевт. Ако не сте сигурни в нещо, попитайте Вашия лекар или фармацевт.

### **Дозировка**

Препоръчителната доза е 300 mg (две таблетки 150 mg) през устата два пъти дневно.

Вашият лекар може да промени дозата на TUKYSA, ако получите определени нежелани реакции. За да е възможен приемът на по-ниска доза, Вашият лекар може да Ви предпише таблетки 50 mg.

### **Начин на приложение**

TUKYSA може да се приема с храна или между храненията.

- Гълтайте таблетките цели, една след друга.
- Приемайте всяка доза през интервал около 12 часа по едно и също време всеки ден.
- Не дъвчете и не разтрошавайте таблетката.
- Не приемайте допълнителна доза, ако повърнете след прием на TUKYSA, а продължете със следващата доза по схемата.

### **Ако сте приели повече от необходимата доза TUKYSA**

Говорете с Вашия лекар или фармацевт веднага. Ако е възможно, покажете им опаковката.

### **Ако сте пропуснали да приемете TUKYSA**

**Не вземайте двойна доза**, за да компенсирате пропуснатата доза. Просто вземете следващата доза в определеното време по схемата.

### **Ако сте спрели приема на TUKYSA**

TUKYSA е за дългосрочно лечение и Вие трябва да го приемате постоянно. **Не спирайте приема на TUKYSA**, без да сте говорили с Вашия лекар.

### **Докато приемате TUKYSA**

- В зависимост от нежеланите реакции, които имате, Вашият лекар може да препоръча намаляване на дозата или временно спиране на лечението Ви.
- Вашият лекар също така ще проверява чернодробната Ви функция по време на лечението с TUKYSA.

## **4. Възможни нежелани реакции**

Както всички лекарства, това лекарство може да предизвика нежелани реакции, въпреки че не всеки ги получава. Следните нежелани реакции могат да възникнат при приложение на това лекарство.

**Много чести** (могат да засегнат по-малко от 1 на 10 души):

- диария;
- гадене;
- повръщане;
- рани в устата, възпаление на устата, язви в устата;
- чернодробни проблеми, които могат да причинят сърбеж, пожълтяване на очите и кожата, потъмняване на урината и болка или дискомфорт в горната дясна част на стомаха;
- обрив;
- болка в ставите;
- загуба на тегло;
- кървене от носа.

**Трябва да кажете на Вашия лекар или фармацевт**, ако забележите някакви нежелани реакции.

### **Съобщаване на нежелани реакции**

Ако получите някакви нежелани лекарствени реакции, уведомете Вашия лекар или фармацевт. Това включва всички възможни неописани в тази листовка нежелани реакции. Можете също да съобщите нежелани реакции директно чрез националната система за съобщаване, посочена в Приложение V.

Като съобщавате нежелани реакции, можете да дадете своя принос за получаване на повече информация относно безопасността на това лекарство.

### **5. Как да съхранявате TUKYSA**

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

Не използвайте това лекарство след срока на годност, отбелязан върху блистера и картонената опаковка. Срокът на годност отговаря на последния ден от посочения месец.

Това лекарство не изисква специални условия на съхранение.

Не изхвърляйте лекарствата в канализацията или в контейнера за домашни отпадъци. Попитайте Вашия фармацевт как да изхвърляте лекарствата, които вече не използвате. Тези мерки ще спомогнат за опазване на околната среда.

### **6. Съдържание на опаковката и допълнителна информация**

#### **Какво съдържа TUKYSA**

**Активно вещество е** тукатиниб. Всяка филмирана таблетка съдържа или 50 mg, или 150 mg тукатиниб.

Други съставки:

- Ядро на таблетката - коповидон, кросповидон, натриев хлорид, калиев хлорид, натриев хидрогенкарбонат, колоиден безводен силициев диоксид, магнезиев стеарат, микрокристална целулоза (вижте точка 2 „TUKYSA съдържа натрий и калий“).
- Филмово покритие – поли (винилов алкохол), титанов диоксид, макрогол, талк, жълт железен оксид.

#### **Как изглежда TUKYSA и какво съдържа опаковката**

TUKYSA 50 mg филмирани таблетки (таблетки) са кръгли, жълти и с вдлъбнато релефно означение „TUC“ от едната страна и „50“ от обратната страна.

TUKYSA 150 mg филмирани таблетки (таблетки) са елипсоидни, жълти и с вдлъбнато релефно означение „TUC“ от едната страна и „150“ от обратната страна.

TUKYSA се предлага в блистери от алуминиево фолио. Всяка опаковка съдържа:

TUKYSA 50 mg филмирани таблетки

- 88 таблетки (11 блистера с по 8 таблетки).

TUKYSA 150 mg филмирани таблетки

- 84 таблетки (21 блистера с по 4 таблетки).

Не всички видове опаковки могат да бъдат пуснати на пазара.

**Притежател на разрешението за употреба и производител**

Seagen B.V.

Evert van de Beekstraat 1-104

1118CL Schiphol

Нидерландия

За допълнителна информация относно това лекарство, моля, свържете се с локалния представител на притежателя на разрешението за употреба:

**België/Belgique/Belgien**

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

**България**

Swixx Biopharma EOOD  
Тел.: +359 2 4942 480

**Česká republika**

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

**Danmark**

Seagen Denmark ApS  
Tlf: +45 89 88 83 53

**Deutschland**

Seagen Germany GmbH  
Tel: +49 893 803 6915

**Eesti**

Swixx Biopharma OÜ  
Tel: +372 640 1030

**Ελλάδα**

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

**España**

Pfizer, S.L.  
Tel: +34 91 490 99 00

**France**

Seagen France SAS  
Tél: +33 184 88 80 69

**Hrvatska**

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

**Ireland**

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

**Ísland**

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

**Italia**

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

**Lietuva**

Swixx Biopharma UAB  
Tel: +370 5 236 9140

**Luxembourg/Luxemburg**

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

**Magyarország**

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

**Malta**

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

**Nederland**

Seagen B.V.  
Tel: +31 202 419041

**Norge**

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

**Österreich**

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

**Polska**

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

**Portugal**

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

**România**

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

**Slovenija**

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

**Slovenská republika**

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

**Suomi/Finland**

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

**Κύπρος**

Genesis Pharma (Cyprus) Ltd  
Τηλ: +357 22 765715

**Latvija**

Swixx Biopharma SIA  
Tel: +371 6 6164 750

**Sverige**

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

**United Kingdom (Northern Ireland)**

Seagen B.V. (Netherlands)  
Tel: +44 330 818 0490

**Дата на последно преразглеждане на листовката**

Подробна информация за това лекарство е предоставена на уебсайта на Европейската агенция по лекарствата <http://www.ema.europa.eu>.