

**PŘÍLOHA I**  
**SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU**

▼ Tento léčivý přípravek podléhá dalšímu sledování. To umožní rychlé získání nových informací o bezpečnosti. Žádáme zdravotnické pracovníky, aby hlásili jakákoli podezření na nežádoucí účinky. Podrobnosti o hlášení nežádoucích účinků viz bod 4.8.

## 1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

TUKYSA 50 mg potahované tablety  
TUKYSA 150 mg potahované tablety

## 2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

TUKYSA 50 mg potahované tablety  
Jedna potahovaná tableta obsahuje tucatinibum 50 mg.

TUKYSA 150 mg potahované tablety  
Jedna potahovaná tableta obsahuje tucatinibum 150 mg.

Pomocné látky se známým účinkem  
Jedna potahovaná tableta 150 mg obsahuje 27,64 mg sodíku a 30,29 mg draslíku.  
Dávka 300 mg přípravku TUKYSA obsahuje 55,3 mg sodíku a 60,6 mg draslíku.

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

## 3. LÉKOVÁ FORMA

Potahovaná tableta.

### TUKYSA 50 mg potahované tablety

Okrouhlá, žlutá, potahovaná tableta, na jedné straně je vyraženo „TUC“ a na druhé straně „50“.  
Tableta 50 mg má průměr přibližně 8 mm.

### TUKYSA 150 mg potahované tablety

Oválná, žlutá, potahovaná tableta, na jedné straně je vyraženo „TUC“ a na druhé straně „150“ na druhé straně. Tableta 150 mg má délku přibližně 17 mm a šířku 7 mm.

## 4. KLINICKÉ ÚDAJE

### 4.1 Terapeutické indikace

Přípravek TUKYSA je indikován v kombinaci s trastuzumabem a kapecitabinem k léčbě dospělých pacientů s HER2 pozitivním, lokálně pokročilým nebo metastazujícím karcinomem prsu, kteří absolvovali alespoň 2 předchozí anti-HER2 léčebné režimy.

### 4.2 Dávkování a způsob podání

Léčba přípravkem TUKYSA má být zahájena a prováděna lékařem, který má zkušenosti s podáváním protinádorových léčivých přípravků.

## Dávkování

Doporučená dávka tucatinibu je 300 mg (dvě 150 mg tablety) užívaná dvakrát denně nepřetržitě v kombinaci s trastuzumabem a kapecitabinem v dávkách popsanych v tabulce 1. Další informace o souběžně podávaném trastuzumabu a kapecitabinu naleznete v příslušném souhrnu údajů o přípravku (SmPC). Jednotlivé komponenty léčby lze podávat v jakémkoli pořadí.

**Tabulka 1: Doporučené dávkování**

Léčba	Dávka	Dny léčby	Načasování s ohledem na příjem potravy
Tucatinib	300 mg perorálně dvakrát denně	Nepřetržitě	S jídlem nebo bez jídla
Kapecitabin	1 000 mg/m <sup>2</sup> perorálně dvakrát denně	1. až 14. den každých 21 dní	Do 30 minut po jídle
Trastuzumab Intravenózní dávkování Počáteční dávka Následné dávky NEBO Subkutánní dávkování	8 mg/kg intravenózně 6 mg/kg intravenózně 600 mg subkutánně	1. den Každých 21 dní Každých 21 dní	Neuplatňuje se

Léčba přípravkem TUKYSA má pokračovat až do progresu onemocnění nebo nepřijatelné toxicity.

### Vynechaná dávka

Jestliže pacient vynechá dávku, má užít další dávku podle pravidelného časového rozvrhu.

### Úprava dávky

Doporučené úpravy dávky tucatinibu pro pacienty s nežádoucími účinky (viz bod 4.8) jsou uvedeny v tabulkách 2 a 3. V SmPC souběžně podávaného trastuzumabu a kapecitabinu naleznete další informace ohledně úpravy dávek u toxicit u nichž existuje podezření, že jsou způsobeny těmito terapiemi.

**Tabulka 2: Doporučené snížení dávek tucatinibu kvůli nežádoucím účinkům**

Hladina dávky	Dávka tucatinibu
Doporučená počáteční dávka	300 mg dvakrát denně
První snížení dávky	250 mg dvakrát denně
Druhé snížení dávky	200 mg dvakrát denně
Třetí snížení dávky	150 mg dvakrát denně <sup>1</sup>

1. U pacientů, kteří nejsou schopni tolerovat dávku 150 mg podávanou perorálně dvakrát denně, je třeba natrvalo vysadit přípravek TUKYSA.

**Tabulka 3: Doporučené úpravy dávky tucatinibu kvůli nežádoucím účinkům**

Nežádoucí účinek	Závažnost <sup>1</sup>	Úprava dávkování tucatinibu
Průjem	1. a 2. stupeň	Úprava dávky není nutná.
	3. stupeň bez protiprůjmové léčby	Zahajte nebo zintenzivněte vhodnou medikamentózní léčbu. Ponechejte tucatinib až do zlepšení na $\leq 1.$ stupeň, poté pokračujte stejnou úrovní dávky tucatinibu.
	3. stupeň s protiprůjmovou léčbou	Zahajte nebo zintenzivněte vhodnou medikamentózní léčbu. Ponechejte tucatinib až do zlepšení na $\leq 1.$ stupeň, poté pokračujte další nižší úrovní dávky tucatinibu.
	4. stupeň	Tucatinib natrvalo vysad'te.
Zvýšené ALT, AST nebo bilirubin <sup>2</sup>	Bilirubin 1. stupně ( $> \text{ULN}$ až $1,5 \times \text{ULN}$ )	Úprava dávky není nutná.
	Bilirubin 2. stupně ( $> 1,5$ až $3 \times \text{ULN}$ )	Ponechejte tucatinib až do zlepšení na $\leq 1.$ stupeň, poté pokračujte stejnou úrovní dávky tucatinibu.
	ALT nebo AST 3. stupně ( $> 5$ až $20 \times \text{ULN}$ ) NEBO Bilirubin 3. stupně ( $> 3$ to $10 \times \text{ULN}$ )	Ponechejte tucatinib až do zlepšení na $\leq 1.$ stupeň, poté pokračujte další nižší úrovní dávky tucatinibu.
	ALT nebo AST 4. stupně ( $> 20 \times \text{ULN}$ ) NEBO Bilirubin 4. stupně ( $> 10 \times \text{ULN}$ )	Tucatinib natrvalo vysad'te.
	ALT nebo AST $> 3 \times \text{ULN}$ A Bilirubin $> 2 \times \text{ULN}$	Tucatinib natrvalo vysad'te.
Další nežádoucí účinky	1. a 2. stupeň	Úprava dávky není nutná.
	3. stupeň	Ponechejte tucatinib až do zlepšení na $\leq 1.$ stupeň, poté pokračujte další nižší úrovní dávky tucatinibu.
	4. stupeň	Tucatinib natrvalo vysad'te.

1. Stupně vycházejí ze společných terminologických kritérií pro stupeň závažnosti nežádoucích příhod Národního ústavu pro rakovinu (National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events, NCI-CTCAE), verze 4.03

2. Zkratky: ULN=horní hranice normálu; ALT=alaninaminotransferáza; AST=aspartátaminotransferáza

#### Současné podávání s inhibitory CYP2C8

Je třeba se vyhnout současnému podávání se silnými inhibitory CYP2C8. Pokud se současnému podávání se silným inhibítorem CYP2C8 nelze vyhnout, počáteční dávku tucatinibu je třeba snížit na 100 mg perorálně dvakrát denně. Po vysazení silného inhibítora CYP2C8 po dobu 3 poločasů eliminace je třeba dávku tucatinibu, která byla podána před zahájením léčby inhibítorem, obnovit (viz

bod 4.4 a bod 4.5). Je-li přípravek TUKYSA podáván se středně silnými inhibitory CYP2C8, je třeba sledování jeho toxicity zvýšit.

#### Zvláštní populace

##### *Starší pacienti*

U pacientů ve věku  $\geq 65$  let není nutná úprava dávkování (viz bod 5.2). U pacientů starších 80 let nebyl tucatinib zkoumán.

##### *Porucha funkce ledvin*

U pacientů s lehkou, středně těžkou nebo těžkou poruchou funkce ledvin není nutná úprava dávkování (viz bod 5.2).

##### *Porucha funkce jater*

U pacientů s lehkou nebo středně těžkou poruchou funkce jater není nutná úprava dávkování (viz bod 5.2). U pacientů se závažnou poruchou funkce jater (stupeň C podle Child-Pughovy klasifikace) se doporučuje snížit počáteční dávku na 200 mg perorálně dvakrát denně.

##### *Pediatrická populace*

Bezpečnost a účinnost přípravku TUKYSA u pediatrických pacientů nebyla stanovena. Nejsou dostupné žádné údaje.

#### Způsob podání

Přípravek TUKYSA je určen k perorálnímu podání. Tablety se musí polykat vcelku a před polknutím se nesmí drtit, dělit ani kousat (viz bod 5.2).

Přípravek TUKYSA se má užívat přibližně v 12hodinových odstupech každý den ve stejnou dobu, s jídlem nebo bez jídla. Přípravek TUKYSA je možné užít současně s kapecitabinem.

### **4.3 Kontraindikace**

Hypersenzitivita na léčivou látku nebo na kteroukoli pomocnou látku uvedenou v bodě 6.1.

### **4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití**

#### Laboratorní testy

##### *Zvýšené ALT, AST a bilirubin*

Během léčby tucatinibem byly hlášeny zvýšené hodnoty ALT, AST a bilirubinu (viz bod 4.8). ALT, AST a bilirubin je třeba sledovat každé tři týdny nebo podle klinické indikace. Podle závažnosti nežádoucího účinku je třeba léčbu přerušit, poté snížit dávku nebo léčbu trvale ukončit (viz bod 4.2).

##### *Zvýšený kreatinin bez poruchy funkce ledvin*

Byly pozorovány zvýšené hodnoty kreatininu v séru (průměrné zvýšení o 30 %) v důsledku inhibice renálního tubulárního transportu kreatininu bez postižení glomerulární funkce (viz bod 4.8). Pro zjištění případného narušení funkce ledvin lze zvážit použití alternativních markerů, jako např. BUN, cystatin C nebo vypočtenou GFR, které nejsou založeny na hodnotách kreatininu.

#### Průjem

Během léčby tucatinibem byl hlášen průjem, včetně závažných příhod, jako je dehydratace, hypotenze, akutní poškození ledvin a úmrtí (viz bod 4.8). Pokud se vyskytne průjem, je třeba podávat antidiarotika podle klinické indikace. U stupně závažnosti průjmu  $\geq 3$  je třeba léčbu tucatinibem přerušit, poté snížit dávku nebo léčbu trvale ukončit (viz bod 4.2). Podle klinické indikace se mají

provést diagnostické testy pro vyloučení infekčních příčin průjmu 3. nebo 4. stupně nebo průjmu jakéhokoli stupně s komplikujícími projevy (dehydratace, horečka, neutropenie).

### Embryofetální toxicita

Na základě zjištění studií na zvířatech a mechanismu účinku může mít tucatinib škodlivé účinky na plod, pokud je podáván těhotným ženám. V reprodukčních studiích na zvířatech způsobovalo podávání tucatinibu březím králíkům během organogeneze abnormality plodu při expozicích podobných klinickým expozicím v doporučené dávce.

Těhotné ženy je třeba informovat o potenciálním riziku pro plod. Ženám ve fertilním věku se má doporučit, aby používaly účinnou antikoncepci během léčby a nejméně 1 týden po podání poslední dávky přípravku (viz bod 4.6). Pacientům mužského pohlaví s partnerkami ve fertilním věku je nutné rovněž doporučit, aby používali účinnou metodu antikoncepce během léčby a nejméně 1 týden po podání poslední dávky přípravku.

### Citlivé substráty CYP3A

Tucatinib je silný inhibitor CYP3A. Tucatinib má proto potenciál interagovat s léčivými přípravky, které jsou metabolizovány prostřednictvím CYP3A, což může vést ke zvýšení plazmatické koncentrace jiného přípravku (viz bod 4.5). Pokud je tucatinib podáván současně s jinými léčivými přípravky, je třeba sledovat doporučení ohledně současného podávání s inhibitory CYP3A uvedené v SmPC jiného přípravku. Je třeba se vyhnout současné léčbě tucatinibem se substráty CYP3A, pokud mohou minimální změny koncentrace vést k závažným nebo život ohrožujícím nežádoucím účinkům. Pokud je současné užívání nevyhnutelné, je třeba dávku substrátu CYP3A snížit v souladu s tím, jak je uvedeno v SmPC současně podávaného léčivého přípravku.

### Substráty P-gp

Současné užívání tucatinibu se substrátem P-gp zvýšilo plazmatické koncentrace substrátu P-gp, což může zvýšit toxicitu spojenou se substrátem P-gp. V souladu s tím, jak je uvedeno v SmPC současně podávaného léčivého přípravku, je třeba zvážit snížení dávky substrátů P-gp (včetně citlivých substrátů, které se absorbují ve střevech, jako je dabigatran) a substráty P-gp podávat s opatrností, pokud mohou minimální změny koncentrace vést k závažným nebo život ohrožujícím toxicitám.

### Silné induktory CYP3A/středně silné induktory CYP2C8

Současné užívání tucatinibu se silným induktorem CYP3A nebo středně silným induktorem CYP2C8 snížilo koncentrace tucatinibu, což může snížit účinek tucatinibu. Současnému užívání tucatinibu se silným induktorem CYP3A nebo středně silným induktorem CYP2C8 je třeba se vyhnout.

### Silné/středně silné inhibitory CYP2C8

Současné užívání tucatinibu se silným inhibitorem CYP2C8 zvýšilo koncentrace tucatinibu, což může zvýšit riziko toxicity tucatinibu. Současnému užívání se silnými inhibitory CYP2C8 je třeba se vyhnout (viz bod 4.2).

Nejsou k dispozici žádné klinické údaje o dopadu současného užívání středně silných inhibitorů CYP2C8 na koncentrace tucatinibu. U středně silných inhibitorů CYP2C8 se má sledování toxicity tucatinibu zvýšit.

### Informace o pomocných látkách

Tento léčivý přípravek obsahuje 55,3 mg sodíku v dávce 300 mg. To odpovídá 2,75 % doporučeného maximálního denního příjmu sodíku potravou pro dospělého.

Tento léčivý přípravek obsahuje 60,6 mg draslíku v dávce 300 mg. Je nutno vzít v úvahu u pacientů se sníženou funkcí ledvin a u pacientů na dietě s nízkým obsahem draslíku.

## 4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce

Tucatinib je primárně metabolizován prostřednictvím CYP2C8. Tucatinib je inaktivátorem CYP3A na metabolickém základě a inhibuje renální transportéry metforminu a kreatininu. Tucatinib je substrátem P-gp.

### Účinky jiných léčivých přípravků na tucatinib

#### *Induktory CYP3A/CYP2C8*

Klinická studie lékových interakcí zjistila, že současné podání jedné dávky tucatinibu 300 mg s rifampicinem (silný induktor CYP3A a středně silný induktor CYP2C8) vedlo ke snížení koncentrací tucatinibu (0,6násobek  $C_{\max}$  (90% IS: 0,5; 0,8) a 0,5násobek AUC (90% IS: 0,4; 0,6)). Je třeba se vyhnout současnému podání tucatinibu se silnými induktory CYP3A nebo středně silnými induktory CYP2C8, jakými jsou např. rifampicin, fenytoin, třezalka tečkovaná nebo karbamazepin, protože to může vést ke snížení účinku tucatinibu (viz bod 4.4).

#### *Inhibitory CYP2C8*

Klinická studie lékových interakcí zjistila, že současné podání jedné dávky tucatinibu 300 mg s gemfibrozilem (silný induktor CYP2C8) vedlo ke zvýšení koncentrací tucatinibu (1,6násobek  $C_{\max}$  (90% IS: 1,5; 1,8) a 3,0násobek AUC (90% IS: 2,7; 3,5)). Je třeba se vyhnout současnému podání tucatinibu se silnými inhibitory CYP2C8, jakým je např. gemfibrozil, protože to může zvýšit riziko toxicity tucatinibu (viz bod 4.4).

#### *Inhibitory CYP3A*

Klinická studie lékových interakcí zjistila, že současné podání jedné dávky tucatinibu 300 mg s itraconazolem (silný induktor CYP3A) vedlo ke zvýšení koncentrací tucatinibu (1,3násobek  $C_{\max}$  (90% IS: 1,2; 1,4) a 1,3násobek AUC (90% IS: 1,3; 1,4)). Úprava dávky se nevyžaduje.

#### *Inhibitory protonové pumpy*

Na základě klinických studií lékových interakcí provedených s tucatinibem nebyly pozorovány žádné lékové interakce, když byl tucatinib kombinován s omeprazolem (inhibitor protonové pumpy). Úprava dávky se nevyžaduje.

### Účinky tucatinibu na jiné léčivé přípravky

#### *Substráty CYP3A*

Tucatinib je silný inhibitor CYP3A. Klinická studie lékových interakcí zjistila, že současné podání jedné dávky tucatinibu s midazolamem (citlivý substrát CYP3A) vedlo ke zvýšení koncentrací midazolamu (3,0násobek  $C_{\max}$  (90% IS: 2,6; 3,4) a 5,7násobek AUC (90% IS: 5,0; 6,5)). Současné podání tucatinibu s citlivými substráty CYP3A, jakými jsou např. alfentanil, avanafil, buspiron, darifenacin, darunavir, ebastin, everolimus, ibrutinib, lomitapid, lovastatin, midazolam, naloxegol, saquinavir, simvastatin, sirolimus, takrolimus, tipranavir, triazolam a vardenafil, mohou zvýšit jejich systémové expozice, které mohou zvýšit toxicitu spojenou se substrátem CYP3A. Současnému užívání tucatinibu se substráty CYP3A je třeba se vyhnout, pokud minimální změny koncentrace mohou vést k závažným nebo život ohrožujícím toxicitám. Pokud je současné užívání nevyhnutelné, dávku substrátu CYP3A je třeba snížit v souladu s tím, jak je uvedeno v SmPC současně podávaného léčivého přípravku.

#### *Substráty P-gp*

Klinická studie lékových interakcí zjistila, že současné podání jedné dávky tucatinibu s digoxinem (citlivý substrát P-gp) vedlo ke zvýšení koncentrací digoxinu (2,4násobek  $C_{\max}$  (90% IS: 1,9; 2,9) a 1,5násobek AUC (90% IS: 1,3; 1,7)). Současné užívání tucatinibu se substrátem P-gp může zvýšit plazmatické koncentrace substrátu P-gp, což může zvýšit toxicitu spojenou se substrátem P-gp. V souladu s tím, jak je uvedeno v SmPC současně podávaného léčivého přípravku, je třeba zvážit snížení dávky substrátů P-gp (včetně citlivých substrátů, které se absorbují ve střevech, jako je

dabigatran) a substráty P-gp podávat s opatrností, pokud mohou minimální změny koncentrace vést k závažným nebo život ohrožujícím toxicitám (viz bod 4.4).

#### *Substráty CYP2C8*

Klinická studie lékových interakcí zjistila, že současné podání jedné dávky tucatinibu s repaglinidem (substrát CYP2C8) vedlo ke zvýšení koncentrací repaglinidu (1,7násobek  $C_{max}$  (90% IS: 1,4; 2,1) a 1,7násobek AUC (90% IS: 1,5; 1,9)). Úprava dávky se nevyžaduje.

#### *Substráty MATE1/2K*

Klinická studie lékových interakcí zjistila, že současné podání jedné dávky tucatinibu s metforminem (substrát MATE1/2-K) vedlo ke zvýšení koncentrací metforminu (1,1násobek  $C_{max}$  (90% IS: 1,0; 1,2) a 1,4násobek AUC (90% IS: 1,2; 1,5)). Tucatinib snížil renální clearance metforminu bez jakéhokoli účinku na glomerulární filtraci (GFR), jak bylo zjištěno na základě měření iohexolové clearance a sérového cystatinu C. Úprava dávky se nevyžaduje.

#### *Substráty CYP2C9*

Na základě klinických studií lékových interakcí provedených s tucatinibem nebyly pozorovány žádné lékové interakce, když byl tucatinib kombinován s tolbutamidem (citlivý substrát CYP2C9). Úprava dávky se nevyžaduje.

## **4.6 Fertilita, těhotenství a kojení**

### Ženy ve fertilním věku / antikoncepce mužů a žen

Na základě zjištění studií na zvířatech může mít tucatinib škodlivé farmakologické účinky na těhotné ženy a/nebo plod/novorozence, pokud je podáván ženám během těhotenství. Ženám ve fertilním věku je nutné doporučit, aby zabránily otěhotnění a používaly účinnou antikoncepci během léčby a nejméně 1 týden po ukončení léčby. Pacientům mužského pohlaví s partnerkami ve fertilním věku je nutné rovněž doporučit, aby používali účinnou metodu antikoncepce během léčby a nejméně 1 týden po ukončení léčby (viz bod 4.4).

Viz také informace o předepisování trastuzumabu a kapecitabinu v bodě 4.6 příslušných SmPC.

### Těhotenství

Údaje o podávání tucatinibu těhotným ženám nejsou k dispozici. Studie na zvířatech prokázaly reprodukční toxicitu (viz bod 5.3). Přípravek TUKYSA lze v těhotenství použít pouze tehdy, když klinický stav ženy vyžaduje léčbu tucatinibem. Před zahájením léčby tucatinibem je nutno ověřit stav těhotenství u žen ve fertilním věku. Pokud pacientka během léčby otěhotní, musí se jí vysvětlit potenciální riziko pro plod/novorozence.

### Kojení

Není známo, zda se tucatinib/metabolity vylučují do lidského mateřského mléka. Riziko pro kojené novorozence/děti nelze vyloučit. Kojení má být během léčby přípravkem TUKYSA přerušeno. V kojení lze pokračovat 1 týden po ukončení léčby.

### Fertilita

Nebyly provedeny žádné studie fertility u mužů nebo žen. Na základě zjištění studií na zvířatech může tucatinib narušit fertilitu u žen v reprodukčním věku (viz bod 5.3).



#### 4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje

Přípravek TUKYSA nemá žádný nebo má zanedbatelný vliv na schopnost řídit nebo obsluhovat stroje. Při posuzování schopnosti pacienta provádět úkony, které vyžadují úsudek, motoriku nebo kognitivní dovednosti, je nutné zvážit klinický stav pacienta.

#### 4.8 Nežádoucí účinky

##### Shrnutí bezpečnostního profilu

Nejčastěji hlášené nežádoucí účinky 3. a 4. třídy ( $\geq 5\%$ ) během léčby jsou průjem (13 %), zvýšené ALT (6 %) a zvýšené AST (5 %).

Mezi závažné nežádoucí účinky, které se vyskytly u 29 % pacientů léčených tucatinibem, patří průjem (4 %), zvracení (3 %) a nauzea (2 %).

Nežádoucí účinky vedoucí k vysazení přípravku TUKYSA se vyskytly u 6 % pacientů; mezi nejčastější nežádoucí účinky vedoucí k vysazení patří průjem (1 %) a zvýšené ALT (1 %). Nežádoucí účinky vedoucí ke snížení dávky přípravku TUKYSA se vyskytly u 23 % pacientů; mezi nejčastější nežádoucí účinky vedoucí ke snížení dávky patří průjem (6 %), zvýšené ALT (5 %) a zvýšené AST (4 %).

##### Tabulkový přehled nežádoucích účinků

Údaje shrnuté v tomto bodě odrážejí expozici přípravku TUKYSA u 431 pacientů s lokálně pokročilým neresekovatelným nebo HER2 pozitivním metastazujícím karcinomem prsu, kterým byl ve dvou studiích, HER2CLIMB a ONT-380-005, podáván přípravek TUKYSA v kombinaci s trastuzumabem a kapecitabinem (viz bod 5.1). Medián trvání expozice přípravku TUKYSA v těchto studiích byl 7,4 měsíce (rozsah  $< 0,1$ ; 43,6).

Nežádoucí účinky pozorované během léčby jsou uvedeny v tomto bodě podle kategorií frekvence. Kategorie frekvence jsou definovány takto: velmi časté ( $\geq 1/10$ ); časté ( $\geq 1/100$  až  $< 1/10$ ); méně časté ( $\geq 1/1\ 000$  až  $< 1/100$ ); vzácné ( $\geq 1/10\ 000$  až  $< 1/100$ ); velmi vzácné ( $< 1/10\ 000$ ); není známo (z dostupných údajů nelze určit).

**Tabulka 4. Nežádoucí účinky**

Třída orgánových systémů	Frekvence	Nežádoucí účinek
Respirační, hrudní a mediastinální poruchy	Velmi časté	Epistaxe
Gastrointestinální poruchy	Velmi časté	Průjem, nauzea, zvracení, stomatitida <sup>1</sup>
Poruchy kůže a podkožní tkáně	Velmi časté	Vyrážka <sup>2</sup>
Poruchy svalové a kosterní soustavy a pojivové tkáně	Velmi časté	Artralgie
Vyšetření	Velmi časté	Zvýšení AST, zvýšení ALT, zvýšená hladina bilirubinu v krvi <sup>3</sup> , snížení hmotnosti

1. Stomatitida zahrnuje zánět sliznice dutiny ústní, orofaryngeální bolest, ulcerace ústní sliznice, bolest v ústech, ulcerace rtů, bolest jazyka, puchýře na jazyku, puchýře na rtu, orální dysestázie, ulcerace jazyka, aftózní vředy

2. Vyrážka zahrnuje makulopapulózní vyrážku, vyrážku, akneiformní dermatitidu, erytém, makulární vyrážku, papulózní vyrážku, pustulární vyrážku, svědivou vyrážku, erytematózní vyrážku, exfoliaci kůže, kopřivku, alergickou dermatitidu, palmární erytém, plantární erytém a kožní toxicitu

3. Zvýšená hladina bilirubinu v krvi zahrnuje rovněž hyperbilirubinemii

##### Popis vybraných nežádoucích účinků

###### *Zvýšené ALT, AST nebo bilirubin*

Ve studiích HER2CLIMB došlo ke zvýšení ALT, AST nebo bilirubinu u 41 % pacientů léčených tucatinibem v kombinaci s trastuzumabem a kapecitabinem. U 9 % pacientů se vyskytly příhody

3. stupně a vyšších stupňů. Zvýšené ALT, AST nebo bilirubin vedly ke snížení dávky u 9 % pacientů a vysazení léčby u 1,5 % pacientů. Medián doby nástupu zvýšené ALT, AST nebo bilirubinu jakéhokoli stupně byl 37 dní; 84 % příhod vymizelo s mediánem doby do vymizení v délce 22 dní. Je nutné zvážit sledování a úpravu dávky (včetně vysazení) (viz bod 4.4).

#### *Průjem*

Ve studiích HER2CLIMB došlo k průjmu u 82 % pacientů léčených tucatinibem v kombinaci s trastuzumabem a kapecitabinem. U 13 % pacientů se vyskytly příhody spojené s průjmem 3. stupně a vyšších stupňů. Dva pacienti, u kterých došlo k rozvoji průjmu 4. stupně, následně zemřeli, přičemž na úmrtí měl podíl průjem. Průjem vedl ke snížení dávky u 6 % pacientů a vysazení léčby u 1 % pacientů. Medián doby nástupu průjmu jakéhokoli stupně byl 12 dní; 81 % příhod spojených s průjmem vymizelo s mediánem doby do vymizení v délce 8 dní. Profylaktické podávání antidiarotik nebylo nutné. Antidiarotika byla podávána u méně než poloviny léčebných cyklů, kde byly hlášeny příhody spojené s průjmem. Medián doby podávání antidiarotik byly 3 dny na jeden cyklus (viz bod 4.4).

#### *Zvýšený kreatinin bez poruchy funkce ledvin*

U pacientů léčených tucatinibem bylo pozorováno zvýšení sérového kreatininu v důsledku inhibice renálního tubulárního transportu kreatininu bez ovlivnění glomerulární funkce. V klinických studiích došlo ke zvýšení sérového kreatininu (průměrně o 30 %) během prvního cyklu s tucatinibem, během léčby zůstal zvýšený, ale stabilní a po vysazení léčby byl reverzibilní.

#### Zvláštní populace

##### *Starší pacienti*

Celkem 82 pacientů, kterým byl ve studii HER2CLIMB podáván tucatinib, bylo ve věku  $\geq 65$  let, z toho 8 pacientů bylo ve věku  $\geq 75$  let. K výskytu závažných nežádoucích účinků došlo u 34 % pacientů ve věku  $\geq 65$  let, ve srovnání s 28 % pacienty ve věku  $< 65$  let. K vyhodnocení rozdílů v bezpečnosti bylo k dispozici příliš málo pacientů ve věku  $\geq 75$  let.

#### Hlášení podezření na nežádoucí účinky

Hlášení podezření na nežádoucí účinky po registraci léčivého přípravku je důležité. Umožňuje to pokračovat ve sledování poměru přínosů a rizik léčivého přípravku. Žádáme zdravotnické pracovníky, aby hlásili podezření na nežádoucí účinky prostřednictvím národního systému hlášení nežádoucích účinků uvedeného v [Dodatku V](#).

## **4.9 Předávkování**

Na předávkování neexistuje žádné specifické antidotum a přínos hemodialýzy při léčbě předávkování tucatinibem není znám. V případě předávkování je třeba léčbu tucatinibem přerušit a aplikovat obecná podpůrná opatření.

## **5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI**

### **5.1 Farmakodynamické vlastnosti**

Farmakoterapeutická skupina: cytostatika, inhibitory proteinkinázy, ATC kód: L01EH03

#### Mechanismus účinku

Tucatinib je reverzibilní, silný a selektivní inhibitor tyrosinkinázy HER2. V testech buněčné signalizace je tucatinib více než  $>1000$ násobně selektivnější pro HER2 ve srovnání s receptorem epidermálního růstového faktoru. *In vitro* inhibuje tucatinib fosforylaci HER2 a HER3, což má za následek inhibici signalizace buněčných toků a buněčné proliferace a indukuje smrt v nádorových buňkách řízených HER2. *In vivo* inhibuje tucatinib růst nádorů řízených HER2 a kombinace tucatinibu

a trastuzumabu vykazovala ve srovnání se samotným léčivým přípravkem zvýšenou protinádorovou aktivitu *in vitro* a *in vivo*.

### Farmakodynamické účinky

#### *Srdeční elektrofyziologie*

Podávání více dávek tucatinibu 300 mg dvakrát denně zdravým jedincům nemělo ve studii TQT vliv na interval QTc.

### Klinická účinnost a bezpečnost

Účinnost tucatinibu v kombinaci s trastuzumabem a kapecitabinem se vyhodnocovala v randomizované, dvojitě zaslepené, placebem kontrolované globální studii s aktivním komparátorem (HER2CLIMB). Pacienti zařazení do studie měli lokálně pokročilý neresekovatelný nebo metastazující HER2 pozitivní karcinom prsu, s mozkovými metastázami nebo bez nich a absolvovali předchozí léčbu trastuzumabem, pertuzumabem a trastuzumab emtansinem (T-DM1) samostatně nebo v kombinaci, v neoadjuvantním, adjuvantním nebo metastatickém režimu. Overexprese nebo amplifikace HER2 byla potvrzena analýzou centrální laboratoře.

Pacienti s metastázami mozku, včetně pacientů s neléčenými nebo progredujícími lézemi, byli vhodní pro zařazení do studie za předpokladu, že byli neurologicky stabilní a nevyžadovali okamžité ozařování nebo operaci mozku. Pacienti, kteří vyžadovali okamžitou lokální intervenci, mohli být léčeni lokálně a následně zařazení do studie. Do této studie byli zařazení pacienti s neléčenými i léčenými mozkovými metastázami, které byly od posledního ozařování mozku nebo operace stabilní nebo u kterých došlo k progresi. Pacienti byli ze studie vyloučeni, pokud jim byly podávány systémové kortikosteroidy ( $\geq 2$  mg celkové denní dávky dexamethasonu nebo obdobného přípravku) ke kontrole příznaků metastáz CNS  $< 28$  dní před podáním první dávky hodnocené léčby. Ze studie byli rovněž vyřazeni pacienti s leptomeningeálním onemocněním. Ze studie byli vyřazeni pacienti, kteří byli dříve léčeni inhibitory tyrosinkinázy HER2, s výjimkou pacientů, kterým byl podáván lapatinib po dobu  $\leq 21$  dnů a jejich účast byla předčasně ukončena z jiných důvodů, než je progresse onemocnění nebo závažná toxicita. U pacientů s nádory pozitivními na hormonální receptory nebyla endokrinní léčba povolena jako souběžná léčba s výjimkou agonistů hormonu uvolňujícího gonadotropin používaných k ovariální supresi u premenopauzálních žen.

Celkem bylo randomizováno 612 pacientů v poměru 2:1, kterým byl podáván tucatinib v kombinaci s trastuzumabem a kapecitabinem (N=410) nebo placebo v kombinaci s trastuzumabem a kapecitabinem (N=202). Randomizace byla stratifikována na základě současné nebo minulé anamnézy mozkových metastáz (ano vs. ne), hodnocení fyzické zdatnosti podle kritérií ECOG (Eastern Cooperative Oncology Group) (0 vs. 1) a regionu (USA, Kanada nebo zbytek světa).

Demografické rozložení pacientů bylo mezi léčebnými skupinami vyvážené. Medián věku byl 54 let (rozsah 25 až 82), přičemž 116 (19 %) pacientů bylo ve věku 65 let nebo starších. 444 pacientů byli běloši (73 %) a 607 byly ženy (99 %). Celkem 314 pacientů (51 %) mělo stav fyzické zdatnosti ECOG 1 a 298 pacientů (49 %) mělo stav fyzické zdatnosti ECOG 0. Šedesát procent pacientů mělo onemocnění pozitivní na estrogenový a/nebo progesteronový receptor. Čtyřicet osm procent pacientů mělo současnou nebo minulou anamnézu mozkových metastáz, z nichž 23 % mělo neléčné mozkové metastázy, 40 % léčené, ale stabilní mozkové metastázy, 37 % léčené, ale s radiograficky dokumentovanou progresí mozkových metastáz. Kromě toho mělo 49 % pacientů plicní metastázy, 35 % jaterní metastázy a 14 % kožní metastázy. Pacienti měli medián 4 (rozsah 2 až 17) předchozích linií systémové terapie a medián 3 (rozsah 1 až 14) předchozích linií systémové terapie v metastatickém režimu. Všichni pacienti absolvovali předchozí léčbu založenou na trastuzumabu a byl jim podáván trastuzumab emtansin; s výjimkou dvou pacientů podstoupili všichni pacienti předchozí léčbu založenou na pertuzumabu.

Tucatinib nebo placebo 300 mg se podávalo perorálně dvakrát denně až do progresse onemocnění nebo nepřijatelné toxicity. Trastuzumab byl podáván intravenózně 1. den 1. cyklu jako nasycovací dávka 8 mg/kg, následovaná udržovací dávkou 6 mg/kg 1. den každého následujícího 21denního cyklu.

Alternativní možností dávkování trastuzumabu byla fixní dávka 600 mg podávaná subkutánně 1. den každého 21denního cyklu. Kapecitabin, 1 000 mg/m<sup>2</sup>, byl podáván perorálně 1. až 14. den každého 21denního cyklu.

Primárním cílovým parametrem bylo přežití bez progresce (PFS) zhodnocené zaslepeným nezávislým centrálním hodnocením (BICR) u prvních 480 randomizovaných pacientů. V této populaci byl medián trvání expozice tucatinibu 7,3 měsíce (rozsah < 0,1; 35,1) u pacientů ve skupině užívající tucatinib + trastuzumab + kapecitabin oproti 4,4 měsíce (rozsah < 0,1; 24,0) u placebo ve skupině užívající placebo + trastuzumab + kapecitabin. V expozici trastuzumabu a kapecitabinu byly pozorovány podobné rozdíly.

Sekundární cílové parametry byly vyhodnocovány u všech randomizovaných pacientů (N=612) a zahrnovaly celkové přežití (OS), PFS u pacientů se současnou nebo minulou anamnézou mozkových metastáz (PFS<sub>BrainMets</sub>) a potvrzený poměr objektivních odpovědí (ORR).

Výsledky účinnosti jsou sumarizovány v tabulce 5 a na obrázcích 1 až 3.

Výsledky primárních a klíčové výsledky sekundárních cílových parametrů byly napříč předem specifikovanými podskupinami konzistentní: stav hormonálních receptorů, současná nebo minulá anamnéza mozkových metastáz, stav ECOG a region. PFS, jak byl stanoven zkoušejícím, byl v souladu s PFS, jak bylo zhodnoceno BICR.

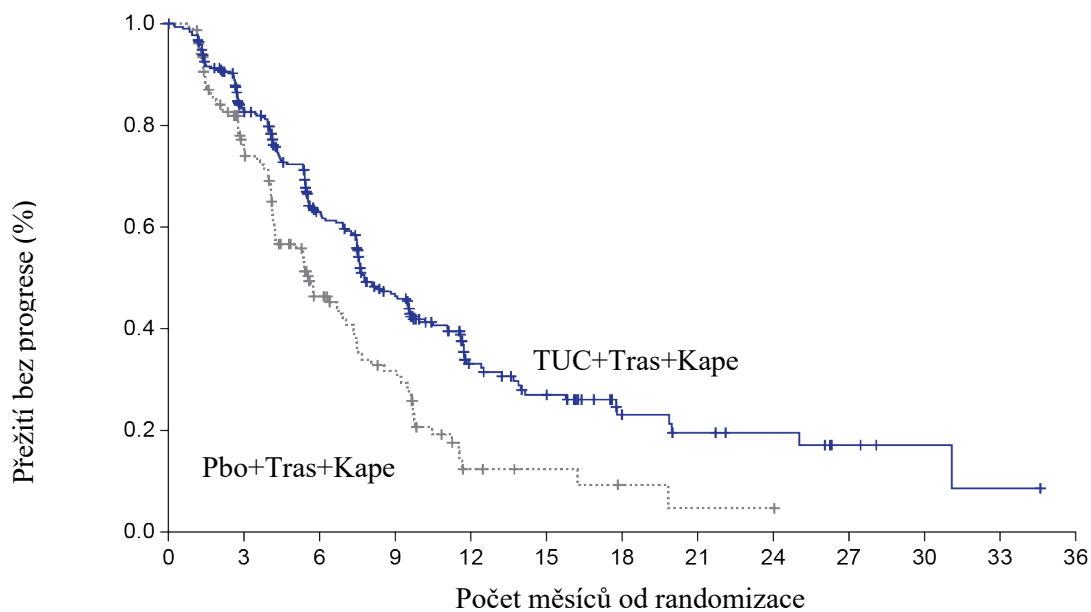
**Tabulka 5. Výsledky účinnosti ze studie HER2CLIMB**

	<b>Tucatinib + Trastuzumab + Kapecitabin</b>	<b>Placebo + Trastuzumab + Kapecitabin</b>
<b>PFS<sup>1</sup></b>	<b>N=320</b>	<b>N=160</b>
Počet příhod (%)	178 (56)	97 (61)
Poměr rizik (95% IS) <sup>2</sup>	0,54 (0,42; 0,71)	
p-hodnota <sup>3</sup>	< 0,00001	
Medián (měsíce) (95% IS <sup>4</sup> )	7,8 (7,5; 9,6)	5,6 (4,2; 7,1)
<b>OS</b>	<b>N=410</b>	<b>N=202</b>
Počet úmrtí, n (%)	130 (32)	85 (42)
Poměr rizik (95% IS) <sup>2</sup>	0,66 (0,50; 0,87)	
p-hodnota <sup>3</sup>	0,00480	
Medián OS, měsíce (95% IS)	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>
Počet příhod (%)	106 (53,5)	51 (54,8)
Poměr rizik (95% IS) <sup>2</sup>	0,48 (0,34; 0,69)	
p-hodnota <sup>3</sup>	< 0,00001	
Medián (měsíce) (95% IS)	7,6 (6,2; 9,5)	5,4 (4,1; 5,7)
<b>Potvrzená ORR u pacientů s měřitelným onemocněním</b>	<b>N=340</b>	<b>N=171</b>
ORR (95% IS) <sup>5</sup>	40,6 (35,3; 46,0)	22,8 (16,7; 29,8)
p-hodnota <sup>6</sup>	0,00008	
CR (%)	3 (0,9)	2 (1,2)
PR (%)	135 (39,7)	37 (21,6)
<b>DOR</b>		
Medián DOR v měsících (95% IS) <sup>7</sup>	8,3 (6,2; 9,7)	6,3 (5,8; 8,9)

BICR=zaslepené nezávislé centrální hodnocení; IS=interval spolehlivosti; PFS=přežití bez progresu; OS=celkové přežití; ORR=míra objektivní odpovědi; CR=kompletní odpověď; PR=částečná odpověď; DOR=trvání odpovědi.

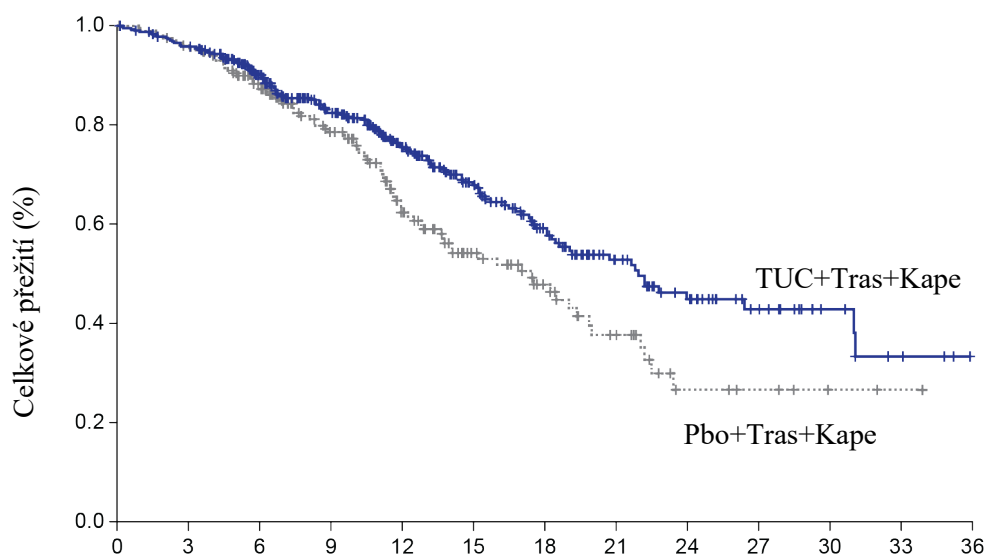
1. Primární analýza PFS prováděná u prvních 480 randomizovaných pacientů. PFS vycházelo z Kaplan-Meierových analýz.
2. Poměr rizik a 95% intervaly spolehlivosti vycházejí ze stratifikovaného Coxova regresního modelu proporcionálního rizika řízení stratifikačních faktorů (současné nebo minulé anamnézy mozkových metastáz, stav podle kritérií ECOG (Eastern Cooperative Oncology Group) a region světa)
3. Oboustranná p-hodnota vycházející z procedury opakované randomizace řízení stratifikačních faktorů
4. Analýza zahrnuje pacienty s minulou nebo se současnou anamnézou parenchymálních mozkových metastáz ve výchozím stavu, včetně cílových a necílových lézí. Analýza nezahrnuje pacienty pouze s duralními lézemi.
5. Oboustranný 95% přesný interval spolehlivosti, vypočítaný pomocí Clopper-Pearsonovy metody
6. Cochran-Mantel-Haenszelův test řízení stratifikačních faktorů (současné nebo minulé anamnézy mozkových metastáz, stav podle kritérií ECOG (Eastern Cooperative Oncology Group) a region světa)
7. Vypočítáno pomocí komplementární log-log transformační metody

**Obrázek 1. Kaplan-Meierovy křivky přežití bez progresse (podle BICR)**



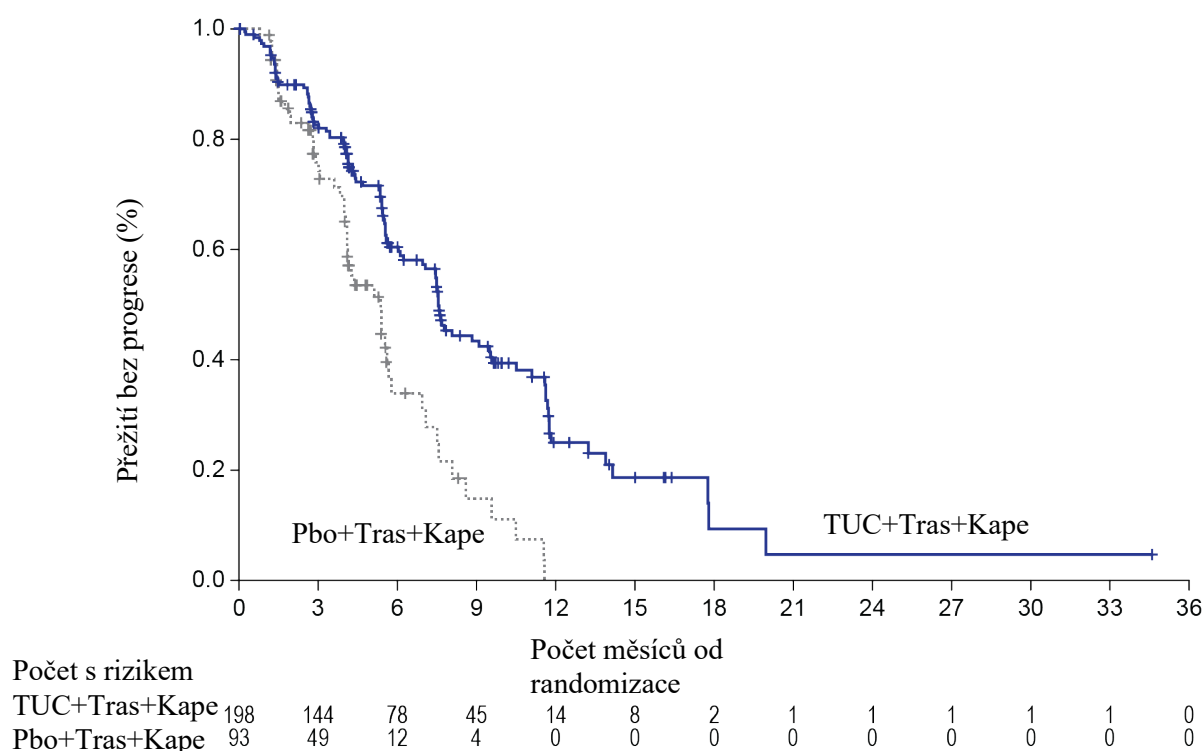
Počet s rizikem	320	235	152	98	40	29	15	10	8	4	2	1	0
TUC+Tras+Kape	160	94	45	27	6	4	2	1	1	0	0	0	0
Pbo+Tras+Kape													

**Obrázek 2. Kaplan-Meierovy křivky celkového přežití**



Počet s rizikem	410	388	322	245	178	123	80	51	34	20	10	4	0
TUC+Tras+Kape	202	191	160	119	77	48	32	19	7	5	2	1	0
Pbo+Tras+Kape													

**Obrázek 3. Kaplan-Meierovy křivky přežití bez progresce (podle BICR) u pacientů s mozgovými metastázami**



### Pediatrická populace

Evropská agentura pro léčivé přípravky rozhodla o zproštění povinnosti předložit výsledky studií s přípravkem TUKYSA u všech podskupin pediatrické populace s maligními nádory prsu (informace o použití u dětí viz bod 4.2).

### **5.2 Farmakokinetické vlastnosti**

Plazmatické expozice tucatinibu ( $AUC_{inf}$  a  $C_{max}$ ) prokázaly \*zvýšení úměrné dávce při perorálním podávání dávek v rozmezí 50 až 300 mg (0,17 až 1 násobek doporučené dávky). Tucatinib vykazoval 1,7násobnou kumulaci  $AUC$  a 1,5násobnou kumulaci  $C_{max}$  po podávání tucatinibu 300 mg dvakrát denně po dobu 14 dní. Doba do dosažení ustáleného stavu byla přibližně 4 dny.

### Absorpce

Po perorálním podání jedné dávky tucatinibu 300 mg byl medián doby do maximální plazmatické koncentrace přibližně 2,0 hodiny (rozsah 1,0 až 4,0 hodiny).

### *Vliv jídla*

Po podání jedné dávky tucatinibu se po jídle s vysokým obsahem tuku (přibližně 58 % tuku, 26 % sacharidů a 16 % bílkovin) zvýšila u 11 jedinců průměrná hodnota  $AUC_{inf}$  1,5násobně, hodnota  $T_{max}$  se posunula z 1,5 hodiny na 4,0 hodiny a hodnota  $C_{max}$  zůstala nezměněna. Vliv jídla na farmakokinetiku tucatinibu nebyl klinicky významný, proto lze tucatinib podávat bez ohledu na jídlo.

### Distribuce

U zdravých jedinců byl po jedné dávce 300 mg zdánlivý distribuční objem tucatinibu přibližně 1 670 l. Vazba na plazmatické bílkoviny byla v klinicky relevantních koncentracích 97,1 %.

## Biotransformace

Tucatinib je primárně metabolizován prostřednictvím CYP2C8 a v menší míře prostřednictvím CYP3A a aldehydoxidázou.

### *Studie lékových interakcí in vitro*

Tucatinib je substrátem CYP2C8 a CYP3A.

Tucatinib je reverzibilní inhibitor CYP2C8 a CYP3A a časově závislý inhibitor CYP3A v klinicky relevantních koncentracích.

Tucatinib má nízký potenciál inhibovat CYP1A2, CYP2B6, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6 a UGT1A1 v klinicky relevantních koncentracích.

Tucatinib je substrátem P-gp a BCRP. Tucatinib není substrátem OAT1, OAT3, OCT1, OCT2, OATP1B1, OATP1B3, MATE1, MATE2-K a BSEP.

Tucatinib inhibuje transport metforminu zprostředkovaný MATE1/MATE2-K a transport kreatininu zprostředkovaný OCT2/MATE1. Pozorované zvýšení sérového kreatininu v klinických studiích s tucatinibem je v důsledku inhibice tubulární sekrece kreatininu prostřednictvím OCT2 a MATE1.

## Eliminace

U zdravých jedinců se po perorálním podání jedné dávky 300 mg tucatinib vyloučil z plazmy s geometrickým průměrem poločasů přibližně 8,7 hodin a zdánlivou clearance 148 l/h.

### *Vylučování*

Tucatinib je vylučován převážně hepatobiliární cestou a není významně vylučován renálně. Po podání jedné perorální dávky 300 mg tucatinibu značeného <sup>14</sup>C se přibližně 85,8 % celkové radioaktivně značené dávky vyloučilo stolicí (15,9 % podané dávky tucatinibu v nezměněné podobě) a 4,1 % močí s celkovým součtem výtěžnosti 89,9 % během 312 hodin po podání dávky. Přibližně 75,6 % plazmatické radioaktivity se v plazmě nezměnilo, 19 % bylo přisouzeno identifikovaným metabolitům a přibližně 5 % nebylo přiřazeno.

## Zvláštní populace

Na základě populační farmakokinetické analýzy podle demografických charakteristik, věk (< 65 let (N=211); ≥ 65 let (N=27)), albumin (25,0 až 52,0 g/l), clearance kreatininu (CL<sub>cr</sub> 60 až 89 ml/min (N=89); CL<sub>cr</sub> 30 až 59 ml/min (N=5)), tělesná hmotnost (40,7 až 138,0 kg) a etnikum (běloši (N=168), černoši (N=53) nebo asiati (N=10)) neměly tyto klinicky významný vliv na expozici tucatinibu. Údaje o pacientech s těžkou poruchou funkce ledvin nejsou k dispozici.

### *Porucha funkce ledvin*

Farmakokinetika tucatinibu nebyla hodnocena ve studii zaměřené speciálně na poruchu funkce ledvin.

### *Porucha funkce jater*

Lehká (stupeň A podle Child-Pughovy klasifikace) a středně těžká (stupeň B podle Child-Pughovy klasifikace) porucha funkce jater neměly klinicky významný vliv na expozici tucatinibu. Hodnota AUC<sub>inf</sub> tucatinibu byla 1,6násobně vyšší u pacientů s těžkou poruchou funkce jater (stupeň C podle Child-Pughovy klasifikace) ve srovnání s jedinci s normální funkcí jater. Údaje o pacientech s karcinomem prsu a těžkou poruchou funkce jater nejsou k dispozici.

## **5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti**

Studie karcinogenity s tucatinibem nebyly prováděny.

Ve standardní baterii testů genotoxicity nebyl tucatinib klastogenní nebo mutagenní.

Ve studiích toxicity po opakovaném podávání dávek u potkanů byla pozorována zmenšená cysta žlutého tělíska/corpus luteum, zvýšené intersticiální buňky vaječníků, atrofie dělohy a mucifikace vagíny při dávkách ≥ 6 mg/kg/den podávaných dvakrát denně, ekvivalentních 0,09násobku expozice u



lidí při doporučené dávce na základě  $AUC_{0-12}$ . Nebyly pozorovány žádné histologické účinky na samčí nebo samičí reprodukční ústrojí opic druhu cynomolgus nebo na samčí reprodukční ústrojí potkanů při dávkách ekvivalentních 8násobku (u opic) nebo 13násobku (u potkanů) expozice u lidí při doporučené dávce na základě  $AUC_{0-12}$ .

Na králících a potkanech byly provedeny studie embryofetálního vývoje. U březích králíků byla u plodů pozorována zvýšená resorpce, snížené procento živých plodů a kostní, viscerální a vnější malformace při dávce  $\geq 90$  mg/kg/den a při této dávce je mateřská expozice přibližně ekvivalentní expozici u lidí při doporučené dávce na základě AUC. U březích potkanů byla pozorována snížená tělesná hmotnost matek a přírůstek tělesné hmotnosti byl pozorován při dávkách  $\geq 90$  mg/kg/den. Fetální účinky snížené hmotnosti a zpožděné osifikace byly pozorovány při dávkách  $\geq 120$  mg/kg/den a při této dávce je mateřská expozice přibližně 6násobně vyšší než expozice u lidí při doporučené dávce na základě AUC.

## **6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE**

### **6.1 Seznam pomocných látek**

#### Jádro tablety

Kopovidon (E1208)

Krosopovidon (E1202)

Chlorid sodný

Chlorid draselný (E508)

Hydrogenuhlíčitan sodný (E500)

Koloidní bezvodý oxid křemičitý (E551)

Magnesium-stearát

Mikrokrytalická celulóza

#### Potahová vrstva tablety

Polyvinylalkohol (E1203)

Oxid titaničitý (E171)

Makrogol 4000 (E1521)

Mastek (E553b)

Žlutý oxid železitý (E172)

### **6.2 Inkompatibility**

Neuplatňuje se.

### **6.3 Doba použitelnosti**

2 roky.

### **6.4 Zvláštní opatření pro uchovávání**

Tento léčivý přípravek nevyžaduje žádné zvláštní podmínky uchovávání.

### **6.5 Druh obalu a obsah balení**

Blistry oPA/Al/PVC kryté hliníkovou fólií.

### TUKYSA 50 mg potahované tablety

Krabička obsahuje 88 potahovaných tablet (11 blistrů, každý s 8 tabletami).

### TUKYSA 150 mg potahované tablety

Krabička obsahuje 84 potahovaných tablet (21 blistrů, každý se 4 tabletami).

Na trhu nemusí být všechny velikosti balení.

## **6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku**

Veškerý nepoužitý léčivý přípravek nebo odpad musí být zlikvidován v souladu s místními požadavky.

## **7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI**

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

## **8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/ČÍSLA**

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

## **9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE/PRODLOUŽENÍ REGISTRACE**

11. února 2021

## **10. DATUM REVIZE TEXTU**

Podrobné informace o tomto léčivém přípravku jsou k dispozici na webových stránkách Evropské agentury pro léčivé přípravky <http://www.ema.europa.eu>.

## **PŘÍLOHA II**

- A. VÝROBCE ODPOVĚDNÝ ZA PROPOUŠTĚNÍ ŠARŽÍ**
- B. PODMÍNKY NEBO OMEZENÍ VÝDEJE A POUŽITÍ**
- C. DALŠÍ PODMÍNKY A POŽADAVKY REGISTRACE**
- D. PODMÍNKY NEBO OMEZENÍ S OHLEDEM NA BEZPEČNÉ  
A ÚČINNÉ POUŽÍVÁNÍ LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU**

## A. VÝROBCE ODPOVĚDNÝ ZA PROPOUŠTĚNÍ ŠARŽÍ

Název a adresa výrobce odpovědného za propouštění šarží

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

## B. PODMÍNKY NEBO OMEZENÍ VÝDEJE A POUŽITÍ

Výdej léčivého přípravku je vázán na lékařský předpis s omezením (viz příloha I: Souhrn údajů o přípravku, bod 4.2).

## C. DALŠÍ PODMÍNKY A POŽADAVKY REGISTRACE

- **Pravidelně aktualizované zprávy o bezpečnosti (PSUR)**

Požadavky pro předkládání PSUR pro tento léčivý přípravek jsou uvedeny v seznamu referenčních dat Unie (seznam EURD) stanoveném v čl. 107c odst. 7 směrnice 2001/83/ES a jakékoli následné změny jsou zveřejněny na evropském webovém portálu pro léčivé přípravky.

## D. PODMÍNKY NEBO OMEZENÍ S OHLEDEM NA BEZPEČNÉ A ÚČINNÉ POUŽÍVÁNÍ LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

- **Plán řízení rizik (RMP)**

Držitel rozhodnutí o registraci (MAH) uskuteční požadované činnosti a intervence v oblasti farmakovigilance podrobně popsané ve schváleném RMP uvedeném v modulu 1.8.2 registrace a ve veškerých schválených následných aktualizacích RMP.

Aktualizovaný RMP je třeba předložit:

- na žádost Evropské agentury pro léčivé přípravky,
- při každé změně systému řízení rizik, zejména v důsledku obdržení nových informací, které mohou vést k významným změnám poměru přínosů a rizik, nebo z důvodu dosažení význačného milníku (v rámci farmakovigilance nebo minimalizace rizik).

- **Povinnost uskutečnit poregistrační opatření**

Držitel rozhodnutí o registraci uskuteční v daném termínu níže uvedená opatření:

Popis	Termín splnění
Poregistrační studie účinnosti (PAES): Aby bylo možné dále hodnotit účinnost tucatinibu v kombinaci s trastuzumabem a kapecitabinem při léčbě dospělých pacientů s lokálně pokročilým nebo metastazujícím HER2 pozitivním karcinomem prsu, kteří podstoupili alespoň 2 předchozí režimy léčby anti HER2, má držitel rozhodnutí	30. června 2023

o registraci předložit závěrečnou analýzu pro OS a PFS ze studie HER2CLIMB.	
---	--

**PŘÍLOHA III**  
**OZNAČENÍ NA OBALU A PŘÍBALOVÁ INFORMACE**

## **A. OZNAČENÍ NA OBALU**

## ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA VNĚJŠÍM OBALU

### KRABIČKA

#### 1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

TUKYSA 50 mg potahované tablety  
tucatinibum

#### 2. OBSAH LÉČIVÉ LÁTKY/LÉČIVÝCH LÁTEK

Jedna potahovaná tableta obsahuje tucatinibum 50 mg.

#### 3. SEZNAM POMOCNÝCH LÁTEK

Obsahuje sodík a draslík. Před použitím si přečtěte příbalovou informaci.

#### 4. LÉKOVÁ FORMA A OBSAH BALENÍ

Potahované tablety

88 potahovaných tablet.

#### 5. ZPŮSOB A CESTA/CESTY PODÁNÍ

Před použitím si přečtěte příbalovou informaci.  
K perorálnímu podání.

#### 6. ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, ŽE LÉČIVÝ PŘÍPRAVEK MUSÍ BÝT UCHOVÁVÁN MIMO DOHLED A DOSAH DĚTÍ

Uchovávejte mimo dohled a dosah dětí.

#### 7. DALŠÍ ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, POKUD JE POTŘEBNÉ

#### 8. POUŽITELNOST

EXP

#### 9. ZVLÁŠTNÍ PODMÍNKY PRO UCHOVÁVÁNÍ

Tento léčivý přípravek nevyžaduje žádné zvláštní podmínky uchovávání.



**10. ZVLÁŠTNÍ OPATŘENÍ PRO LIKVIDACI NEPOUŽITÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ NEBO ODPADU Z NICH, POKUD JE TO VHODNÉ**

**11. NÁZEV A ADRESA DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI**

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

**12. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/ČÍSLA**

EU/1/20/1526/001

**13. ČÍSLO ŠARŽE**

Lot

**14. KLASIFIKACE PRO VÝDEJ**

**15. NÁVOD K POUŽITÍ**

**16. INFORMACE V BRAILLOVĚ PÍSMU**

TUKYSA 50 mg

**17. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – 2D ČÁROVÝ KÓD**

2D čárový kód s jedinečným identifikátorem.

**18. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – DATA ČITELNÁ OKEM**

PC  
SN  
NN

**MINIMÁLNÍ ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA BLISTRECH NEBO STRIPECH**

**BLISTR**

**1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU**

TUKYSA 50 mg potahované tablety  
tucatinibum

**2. NÁZEV DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI**

Seagen B.V.

**3. POUŽITELNOST**

EXP

**4. ČÍSLO ŠARŽE**

Lot

**5. JINÉ**

**ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA VNĚJŠÍM OBALU****KRABIČKA****1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU**

TUKYSA 150 mg potahované tablety  
tucatinibum

**2. OBSAH LÉČIVÉ LÁTKY/LÉČIVÝCH LÁTEK**

Jedna potahovaná tableta obsahuje tucatinibum 150 mg.

**3. SEZNAM POMOCNÝCH LÁTEK**

Obsahuje sodík a draslík. Před použitím si přečtěte příbalovou informaci.

**4. LÉKOVÁ FORMA A OBSAH BALENÍ**

Potahované tablety

84 potahovaných tablet.

**5. ZPŮSOB A CESTA/CESTY PODÁNÍ**

Před použitím si přečtěte příbalovou informaci.  
K perorálnímu podání.

**6. ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, ŽE LÉČIVÝ PŘÍPRAVEK MUSÍ BÝT UCHOVÁVÁN MIMO DOHLED A DOSAH DĚTÍ**

Uchovávejte mimo dohled a dosah dětí.

**7. DALŠÍ ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, POKUD JE POTŘEBNÉ****8. POUŽITELNOST**

EXP

**9. ZVLÁŠTNÍ PODMÍNKY PRO UCHOVÁVÁNÍ**

Tento léčivý přípravek nevyžaduje žádné zvláštní podmínky uchovávání.

**10. ZVLÁŠTNÍ OPATŘENÍ PRO LIKVIDACI NEPOUŽITÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ NEBO ODPADU Z NICH, POKUD JE TO VHODNÉ**

**11. NÁZEV A ADRESA DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI**

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

**12. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/ČÍSLA**

EU/1/20/1526/002

**13. ČÍSLO ŠARŽE**

Lot

**14. KLASIFIKACE PRO VÝDEJ**

**15. NÁVOD K POUŽITÍ**

**16. INFORMACE V BRAILLOVĚ PÍSMU**

TUKYSA 150 mg

**17. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – 2D ČÁROVÝ KÓD**

2D čárový kód s jedinečným identifikátorem.

**18. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – DATA ČITELNÁ OKEM**

PC  
SN  
NN

**MINIMÁLNÍ ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA BLISTRECH NEBO STRIPECH**

**BLISTR**

**1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU**

TUKYSA 150 mg potahované tablety  
tucatinibum

**2. NÁZEV DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI**

Seagen B.V.

**3. POUŽITELNOST**

EXP

**4. ČÍSLO ŠARŽE**

Lot

**5. JINÉ**

## **B. PŘÍBALOVÁ INFORMACE**

## Příbalová informace: informace pro pacienta

### TUKYSA 50 mg potahované tablety TUKYSA 150 mg potahované tablety tucatinibum

▼ Tento přípravek podléhá dalšímu sledování. To umožní rychlé získání nových informací o bezpečnosti. Můžete přispět tím, že nahlásíte jakékoli nežádoucí účinky, které se u Vás vyskytnou. Jak hlásit nežádoucí účinky je popsáno v závěru bodu 4.

**Přečtěte si pozorně celou příbalovou informaci dříve, než začnete tento přípravek užívat, protože obsahuje pro Vás důležité údaje.**

- Ponechte si příbalovou informaci pro případ, že si ji budete potřebovat přečíst znovu.
- Máte-li jakékoli další otázky, zeptejte se svého lékaře nebo lékárníka.
- Tento přípravek byl předepsán výhradně Vám. Nedávejte jej žádné další osobě. Mohl by jí ublížit, a to i tehdy, má-li stejné známky onemocnění jako Vy.
- Pokud se u Vás vyskytne kterýkoli z nežádoucích účinků, sdělte to svému lékaři nebo lékárníkovi. Stejně postupujte v případě jakýchkoli nežádoucích účinků, které nejsou uvedeny v této příbalové informaci. Viz bod 4.

#### Co naleznete v této příbalové informaci

1. Co je přípravek TUKYSA a k čemu se používá
2. Čemu musíte věnovat pozornost, než začnete přípravek TUKYSA užívat
3. Jak se přípravek TUKYSA užívá
4. Možné nežádoucí účinky
5. Jak přípravek TUKYSA uchovávat
6. Obsah balení a další informace

#### 1. Co je přípravek TUKYSA a k čemu se používá

##### Co je přípravek TUKYSA

Přípravek TUKYSA je lék na karcinom prsu. Obsahuje léčivou látku tucatinib a patří do skupiny léčiv nazývaných inhibitory proteinkinázy, které brání růstu některých rakovinných buněk v těle.

##### K čemu se přípravek TUKYSA používá

Přípravek TUKYSA se používá u dospělých s karcinomem prsu:

- kteří mají karcinom, při kterém je na rakovinných buňkách receptor (cílové místo) zvaný receptor typu 2 pro lidský epidermální růstový faktor (HER2 pozitivní karcinom prsu)
- u kterých se karcinom rozšířil z místa původního nádoru do okolí nebo do jiných orgánů, např. do mozku, nebo jej nelze chirurgicky odstranit
- kteří se již dříve podrobili léčbě karcinomu prsu některými jinými způsoby léčby

Přípravek TUKYSA se užívá spolu se dvěma dalšími protinádorovými léčivými přípravky, **trastuzumabem a kapecitabinem**. Pro tyto léčivé přípravky jsou k dispozici samostatné příbalové informace pro pacienta. **Požádejte svého lékaře**, aby Vás o nich informoval.

##### Jak přípravek TUKYSA účinkuje

Přípravek TUKYSA účinkuje tak, že blokuje receptory HER2 na rakovinných buňkách. Receptory HER2 vysílají signály, které mohou růst karcinomu podpořit, a zablokování těchto receptorů může zpomalit nebo zastavit růst rakovinných buněk, nebo je zcela usmrtit.

## **2. Čemu musíte věnovat pozornost, než začnete přípravek TUKYSA užívat**

### **Neužívejte přípravek TUKYSA**

- jestliže jste alergický(á) na tucatinib nebo na kteroukoli další složku tohoto přípravku (uvedenou v bodě 6).

### **Upozornění a opatření**

- Před užitím přípravku TUKYSA se poraďte se svým lékařem, jestliže máte problémy s játry. Během léčby Vám lékař provede testy a zkontroluje, zda Vaše játra správně fungují.
- Přípravek TUKYSA může způsobit těžký průjem. Při prvních známkách průjmu o tom okamžitě informujte svého lékaře.
- Budou-li přípravek TUKYSA užívat těhotné ženy, může to poškodit nenarozené dítě. Před užitím přípravku TUKYSA se poraďte se svým lékařem, pokud se domníváte, že můžete být těhotná, nebo plánujete otěhotnět. Viz bod „Těhotenství a kojení“ níže.

### **Děti a dospívající**

Přípravek TUKYSA se nemá používat u dětí do 18 let. Bezpečnost a účinnost přípravku TUKYSA nebyla v této věkové skupině studována.

### **Další léčivé přípravky a přípravek TUKYSA**

**Informujte svého lékaře nebo lékárníka o všech lécích, které užíváte, které jste v nedávné době užíval(a) nebo které možná budete užívat.**

Některé léky mohou ovlivnit způsob, jakým přípravek TUKYSA účinkuje, nebo přípravek TUKYSA může ovlivnit působení některých přípravků. Tyto léky zahrnují některé léky z následujících skupin:

- třezalka tečkovaná – bylinný přípravek používaný k léčbě deprese
- itraconazol, ketokonazol, vorikonazol, posakonazol – používané k léčbě plísnových infekcí
- rifampicin – používaný k léčbě bakteriálních infekcí
- darunavir, saquinavir, tipranavir – používané k léčbě HIV
- fenytoin, karbamazepin – používané k léčbě epilepsie, bolestivého onemocnění obličeje zvaného neuralgie trojklanného nervu nebo ke zvládnání závažné poruchy nálady, kdy jiné léky neúčinkují
- buspiron – používaný k léčbě určitých problémů spojených s duševním zdravím
- sirolimus, takrolimus – používané k potlačení imunitní reakce organismu po transplantaci
- digoxin – používaný k léčbě srdečních potíží
- lomitapid, lovastatin – používané k léčbě abnormálních hladin cholesterolu
- alfentanil – používaný k úlevě od bolesti
- avanafil, vardenafil – používané k léčbě poruchy erekce
- darifenacin – používaný k léčbě močové inkontinence
- midazolam, triazolam – používané k léčbě záchvatů, úzkostných poruch, panické ataky, agitace a nespavosti
- repaglinid – používaný k léčbě diabetu 2. typu
- ebastin – antihistaminikum používané k léčbě sezónní a celoroční alergické rýmy a alergické rýmy spojené se zánětem spojivek
- everolimus, ibrutinib – používané k léčbě určitých typů nádorů
- naloxegol – používaný k léčbě zácpy



## **Těhotenství a kojení**

Přípravek TUKYSA může mít škodlivé účinky na nenarozené dítě, pokud jej užijí těhotné ženy. Dříve, než začnete přípravek TUKYSA užívat, lékař Vám udělá těhotenský test.

- Pokud jste **těhotná**, domníváte se, že **můžete být těhotná**, nebo **plánujete otěhotnět**, poraďte se **se svým lékařem** dříve, než začnete tento přípravek užívat. Lékař zváží potenciální přínos pro Vás oproti riziku pro nenarozené dítě.
- Během léčby přípravkem TUKYSA a alespoň 1 týden po podání poslední dávky **používejte spolehlivou metodu antikoncepce**, abyste zabránila otěhotnění.
- **Pokud jste muž a máte sexuální partnerku, která může otěhotnět**, během léčby přípravkem TUKYSA a alespoň 1 týden po podání poslední dávky **používejte spolehlivou metodu antikoncepce**, abyste zabránil otěhotnění.
- Pokud **otěhotníte** během léčby přípravkem TUKYSA, **informujte svého lékaře**. Lékař zváží potenciální přínos pro Vás při pokračování užívání tohoto přípravku oproti riziku pro nenarozené dítě.

Není známo, zda se přípravek TUKYSA vylučuje do mateřského mléka.

- Pokud **kojíte** nebo **plánujete kojít**, **poraďte se se svým lékařem** dříve, než začnete tento přípravek užívat. Během léčby přípravkem TUKYSA a nejméně 1 týden po podání poslední dávky přípravku nesmíte kojít. Poraďte se se svým lékařem o nejlepším způsobu krmení Vašeho dítěte během léčby.

Máte-li jakékoli další otázky, před užitím přípravku TUKYSA se **zeptajte svého lékaře nebo lékárníka**.

## **Řízení dopravních prostředků a obsluha strojů**

Neočekává se, že by přípravek TUKYSA ovlivňoval Vaši schopnost řídit nebo obsluhovat stroje.

Odpovídáte však za rozhodnutí, zda můžete řídit motorové vozidlo nebo provádět jiné úkony vyžadující zvýšenou koncentraci.

## **Přípravek TUKYSA obsahuje sodík a draslík**

Tento léčivý přípravek obsahuje 55,3 mg sodíku (hlavní složka kuchyňské soli) v jedné dávce 300 mg. To odpovídá 2,75 % doporučeného maximálního denního příjmu sodíku pro dospělého.

Tento léčivý přípravek obsahuje 60,6 mg draslíku v dávce 300 mg. Je nutno vzít v úvahu u pacientů se sníženou funkcí ledvin a u pacientů na dietě s nízkým obsahem draslíku.

## **3. Jak se přípravek TUKYSA užívá**

Vždy užívejte tento přípravek přesně podle pokynů svého lékaře nebo lékárníka. Pokud si nejste jistý(á), poraďte se se svým lékařem nebo lékárníkem.

### **Dávkování**

Doporučená dávka přípravku je 300 mg (dvě tablety 150 mg) užitá dvakrát denně ústy.

Jestliže se však u Vás vyskytnou určité nežádoucí účinky, může lékař dávku přípravku TUKYSA změnit. Lékař může dávku snížit a předepsat tablety 50 mg.

### **Způsob podání**

Přípravek TUKYSA lze užívat spolu s jídlem nebo mezi jídly.

- Tablety polykejte vcelku, jednu po druhé.
- Každou dávku užíjte přibližně s 12hodinovým odstupem každý den ve stejnou dobu.
- Tablety nekousejte ani nedrťte.
- Pokud po užití přípravku TUKYSA zvracíte, neužívejte dodatečnou dávku, ale pokračujte další plánovanou dávkou.

### **Jestliže jste užil(a) více přípravku TUKYSA, než jste měl(a)**

Okamžitě to sdělte to svému lékaři nebo lékárníkovi. Pokud je to možné, ukažte jim balení.

### **Jestliže jste zapomněl(a) užít přípravek TUKYSA**

**Nezdvojnásobujte následující dávku**, abyste nahradil(a) vynechanou dávku. Další dávku užíjte podle časového rozvrhu.

### **Jestliže jste přestal(a) užívat přípravek TUKYSA**

Přípravek TUKYSA je určen k dlouhodobé léčbě a máte jej užívat nepřetržitě. Nepřestávejte užívat přípravek TUKYSA bez konzultace se svým lékařem.

### **Během užívání přípravku TUKYSA**

- V závislosti na nežádoucích účincích, které zaznamenáte, Vám lékař může doporučit snížení dávky nebo dočasné přerušování léčby.
- Během léčby přípravkem TUKYSA Vám lékař rovněž zkontroluje funkce jater.

## **4. Možné nežádoucí účinky**

Podobně jako všechny léky může mít i tento přípravek nežádoucí účinky, které se ale nemusí vyskytnout u každého. U tohoto přípravku se mohou vyskytnout následující nežádoucí účinky.

**Velmi časté** (mohou se vyskytnout u více než 1 z 10 osob):

- průjem;
- pocit na zvracení (nevolnost);
- zvracení;
- boláky v ústech, zánět dutiny ústní, vředy v ústech;
- problémy s játry, které mohou způsobovat svědění, zežloutnutí očí a kůže, tmavou moč a bolest nebo nepříjemný pocit v pravé horní části břicha;
- vyrážka;
- bolest kloubů;
- snížení hmotnosti;
- krvácení z nosu.

**Informujte svého lékaře nebo lékárníka**, pokud zaznamenáte kterýkoli z nežádoucích účinků.

### **Hlášení nežádoucích účinků**

Pokud se u Vás vyskytne kterýkoli z nežádoucích účinků, sdělte to svému lékaři nebo lékárníkovi. Stejně postupujte v případě jakýchkoli nežádoucích účinků, které nejsou uvedeny v této příbalové informaci. Nežádoucí účinky můžete hlásit také přímo prostřednictvím národního **systemu hlášení nežádoucích účinků** uvedeného v [Dodatku V](#). Nahlášením nežádoucích účinků můžete přispět k získání více informací o bezpečnosti tohoto přípravku.

## **5. Jak přípravek TUKYSA uchovávat**

Uchovávejte tento přípravek mimo dohled a dosah dětí.

Nepoužívejte tento přípravek po uplynutí doby použitelnosti uvedené na blistru a krabičce. Doba použitelnosti se vztahuje k poslednímu dni uvedeného měsíce.

Tento léčivý přípravek nevyžaduje žádné zvláštní podmínky uchování.

Nevyhazujte žádné léčivé přípravky do odpadních vod nebo domácího odpadu. Zeptejte se svého lékárníka, jak naložit s přípravky, které již nepoužíváte. Tato opatření pomáhají chránit životní prostředí.

## 6. Obsah balení a další informace

### Co přípravek TUKYSA obsahuje

**Léčivou látkou** je tucatinibum. Jedna potahovaná tableta obsahuje tucatinibum buď 50 mg nebo 150 mg.

Dalšími složkami jsou:

- Jádru tablety - kopovidon, krosповidon, chlorid sodný, chlorid draselný, hydrogenuhličitan sodný, koloidní bezvodý oxid křemičitý, magnesium-stearát, mikrokrystalická celulóza (viz bod 2, „Přípravek TUKYSA obsahuje sodík a draslík“).
- Potahová vrstva tablety - polyvinylalkohol, oxid titaničitý, makrogol, mastek, žlutý oxid železitý.

### Jak přípravek TUKYSA vypadá a co obsahuje toto balení

TUKYSA 50 mg potahované tablety jsou okrouhlé, žluté s vyraženým označením „TUC“ na jedné straně a „50“ na druhé straně.

TUKYSA 150 mg potahované tablety jsou oválné, žluté s vyraženým označením „TUC“ na jedné straně a „150“ na druhé straně.

Přípravek TUKYSA se dodává v hliníkových blistrech. Jedno balení obsahuje:

TUKYSA 50 mg potahované tablety

- 88 tablet (11 blistrů, každý s 8 tabletami).

TUKYSA 150 mg potahované tablety

- 84 tablet (21 blistrů, každý se 4 tabletami).

Na trhu nemusí být všechny velikosti balení.

### Držitel rozhodnutí o registraci a výrobce

Seagen B.V.

Evert van de Beekstraat 1-104

1118CL Schiphol

Nizozemsko

Další informace o tomto přípravku získáte u místního zástupce držitele rozhodnutí o registraci:

**België/Belgique/Belgien**

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

**България**

Seagen B.V. (Нидерландия)  
Тел.: (+359) 2 437 2216

**Česká republika**

Seagen B.V. (Nizozemsko)  
Tel: +42 0228 882 214

**Danmark**

Seagen Denmark ApS  
Tlf: +45 89 88 83 53

**Deutschland**

Seagen Germany GmbH  
Tel: +49 893 803 6915

**Eesti**

Seagen B.V. (Holland)  
Tel: +372 880 1200

**Ελλάδα**

Seagen B.V. (Ολλανδία)  
Τηλ: +30 211 199 1587

**España**

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

**France**

Seagen France SAS  
Tél: +33 184 88 80 69

**Hrvatska**

Seagen B.V. (Nizozemska)  
Tel: 0800 9440

**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**

Seagen B.V. (Nyderlandai)  
Tel: +370 5214 0410

**Luxembourg/Luxemburg**

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

**Magyarország**

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

**Malta**

Seagen B.V. (L-Olanda/Netherlands)  
Tel: +356 2778 1217

**Nederland**

Seagen B.V.  
Tel: +31 202 419041

**Norge**

Seagen B.V. (Nederland)  
Tlf: 0800 25 129

**Österreich**

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

**Polska**

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

**Portugal**

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

**România**

Seagen B.V. (Olanda)  
Tel: +40 376 300 296

**Slovenija**

Seagen B.V. (Nizozemska)  
Tel: +386 828 80 050

**Slovenská republika**

Seagen B.V. (Holandsko)  
Tel: +421 233 056 859

**Suomi/Finland**

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

**Κύπρος**

Seagen B.V. (Ολλανδία)

Τηλ: +357 22 050803

**Latvija**

Seagen B.V. (Nīderlande)

Tel: +371 6458 8839

**Sverige**

Seagen B.V. (Nederländerna)

Tel: (+46) 108 885 437

**United Kingdom (Northern Ireland)**

Seagen B.V. (Netherlands)

Tel: +44 330 818 0490

**Tato příbalová informace byla naposledy revidována**

Podrobné informace o tomto léčivém přípravku jsou k dispozici na webových stránkách Evropské agentury pro léčivé přípravky <http://www.ema.europa.eu>.