

ANEKS I
CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

TUKYSA 50 mg tabletki powlekane
TUKYSA 150 mg tabletki powlekane

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

TUKYSA 50 mg tabletki powlekane

Każda tabletka powlekana zawiera 50 mg tukatynibu.

TUKYSA 150 mg tabletki powlekane

Każda tabletka powlekana zawiera 150 mg tukatynibu.

Substancje pomocnicze o znanym działaniu

Każda 150 mg tabletka powlekana zawiera 27,64 mg sodu i 30,29 mg potasu.

Dawka 300 mg produktu leczniczego TUKYSA zawiera 55,3 mg sodu i 60,6 mg potasu.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Tabletka powlekana (tabletki).

TUKYSA 50 mg tabletki powlekane

Okrągła, żółta tabletka powlekana z wytłoczonym oznakowaniem „TUC” po jednej stronie i „50” po drugiej stronie. Średnica 50 mg tabletki wynosi około 8 mm.

TUKYSA 150 mg tabletki powlekane

Owalna, żółta tabletka powlekana z wytłoczonym oznakowaniem „TUC” po jednej stronie i „150” po drugiej stronie. Długość 150 mg tabletki wynosi około 17 mm, a szerokość około 7 mm.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Produkt leczniczy TUKYSA jest wskazany do stosowania w skojarzeniu z trastuzumabem i kapecytabiną, w leczeniu dorosłych pacjentów z HER2-dodatnim miejscowo zaawansowanym rakiem piersi lub HER2-dodatnim rakiem piersi z przerzutami, którzy otrzymali co najmniej 2 schematy leczenia skierowanego przeciwko receptorowi HER2 w przeszłości.

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Leczenie produktem leczniczym TUKYSA powinien rozpoczynać i nadzorować lekarz posiadający doświadczenie w stosowaniu przeciwnowotworowych produktów leczniczych.

Dawkowanie

Zalecana dawka to 300 mg tukatynibu (dwie 150 mg tabletki) przyjmowane w sposób ciągły dwa razy na dobę w skojarzeniu z trastuzumabem i kapecytabiną, w dawkach określonych w tabeli 1. Więcej informacji na temat jednocześnie stosowanych produktów leczniczych można uzyskać

w charakterystyce produktów leczniczych (ChPL) trastuzumabu i kapecytabiny. Składniki leczenia można podawać w dowolnej kolejności.

Tabela 1: Zalecane dawkowanie

Leczenie	Dawka	Dni leczenia	Czas podania związany z przyjmowaniem pokarmu
Tukatynib	300 mg doustnie dwa razy na dobę	Ciągle	Z posiłkiem lub bez posiłku
Kapecytabina	1 000 mg/m ² doustnie dwa razy na dobę	Dzień 1. do 14. co 21 dni	W ciągu 30 minut po posiłku
Trastuzumab Dawkowanie dożylne Dawka początkowa Kolejne dawki LUB Dawkowanie podskórne	8 mg/kg mc. dożylne 6 mg/kg mc. dożylne 600 mg podskórnie	Dzień 1. co 21 dni co 21 dni	Nie dotyczy

Leczenie produktem leczniczym TUKYSA należy kontynuować do czasu wystąpienia progresji choroby lub niemożliwej do zaakceptowania toksyczności.

Pominięcie dawki

W razie pominięcia dawki pacjent powinien przyjąć kolejną dawkę o ustalonej porze.

Modyfikacja dawki

Tabele 2 i 3 zawierają zalecane modyfikacje dawki tukatynibu u pacjentów, u których wystąpiły działania niepożądane (patrz punkt 4.8). Informacje dotyczące modyfikacji dawek w razie wystąpienia toksyczności prawdopodobnie spowodowanych przez podawany jednocześnie trastuzumab i kapecytabinę, patrz ChPL tych produktów leczniczych.

Tabela 2: Zalecane zmniejszanie dawki tukatynibu w razie wystąpienia działań niepożądanych

Poziom dawki	Dawka tukatynibu
Zalecana dawka początkowa	300 mg dwa razy na dobę
Pierwsze zmniejszenie dawki	250 mg dwa razy na dobę
Drugie zmniejszenie dawki	200 mg dwa razy na dobę
Trzecie zmniejszenie dawki	150 mg dwa razy na dobę ¹

1. U pacjentów, którzy nie tolerują dawki 150 mg doustnie dwa razy na dobę, należy na stałe zaprzestać stosowania produktu leczniczego TUKYSA.

Tabela 3: Zalecane modyfikacje dawki tukatynibu w razie wystąpienia działań niepożądanych

Działanie niepożądane	Nasilenie ¹	Modyfikacja dawki tukatynibu
Biegunka	1. i 2. stopnia	Nie ma konieczności modyfikacji dawki.
	3. stopnia bez leczenia przeciwbiegunkowego	Rozpocząć lub zintensyfikować odpowiednie leczenie. Wstrzymać stosowanie tukatynibu do czasu zmniejszenia nasilenia do ≤ 1 . stopnia, następnie ponownie rozpocząć stosowanie tukatynibu, podając tę samą dawkę, co wcześniej.
	3. stopnia z leczeniem przeciwbiegunkowym	Rozpocząć lub zintensyfikować odpowiednie leczenie. Wstrzymać stosowanie tukatynibu do czasu zmniejszenia nasilenia do ≤ 1 . stopnia, następnie ponownie rozpocząć stosowanie tukatynibu, podając dawkę odpowiadającą kolejnemu niższemu poziomowi dawki.
	4. stopnia	Zaprzestać stosowania tukatynibu na stałe.
Zwiększenie aktywności AlAT lub AspAT, lub zwiększenie stężenia bilirubiny całkowitej ²	Zwiększenie stężenia bilirubiny 1. stopnia ($> \text{GGN}$ do $1,5 \times \text{GGN}$)	Nie ma konieczności modyfikacji dawki.
	Zwiększenie stężenia bilirubiny 2. stopnia ($> 1,5$ do $3 \times \text{GGN}$)	Wstrzymać stosowanie tukatynibu do czasu zmniejszenia nasilenia do ≤ 1 . stopnia, następnie ponownie rozpocząć stosowanie tukatynibu, podając tę samą dawkę, co wcześniej.
	Zwiększenie aktywności AlAT lub AspAT 3. stopnia (> 5 do $20 \times \text{GGN}$) LUB Zwiększenie stężenia bilirubiny 3. stopnia (> 3 do $10 \times \text{GGN}$)	Wstrzymać stosowanie tukatynibu do czasu zmniejszenia nasilenia do ≤ 1 . stopnia, następnie ponownie rozpocząć stosowanie tukatynibu, podając dawkę odpowiadającą kolejnemu niższemu poziomowi dawki.
	Zwiększenie aktywności AlAT lub AspAT 4. stopnia ($> 20 \times \text{GGN}$) LUB Zwiększenie stężenia bilirubiny 4. stopnia ($> 10 \times \text{GGN}$)	Zaprzestać stosowania tukatynibu na stałe.
	AlAT lub AspAT $> 3 \times \text{GGN}$ ORAZ Bilirubina $> 2 \times \text{GGN}$	Zaprzestać stosowania tukatynibu na stałe.
Inne działania niepożądane	1. i 2. stopnia	Nie ma konieczności modyfikacji dawki.
	3. stopnia	Wstrzymać stosowanie tukatynibu do czasu zmniejszenia nasilenia do ≤ 1 . stopnia, następnie ponownie rozpocząć stosowanie tukatynibu, podając dawkę odpowiadającą kolejnemu niższemu poziomowi dawki.
	4. stopnia	Zaprzestać stosowania tukatynibu na stałe.

1. Stopnie określono w oparciu o Wspólne kryteria terminologiczne dla działań niepożądanych Krajowego Instytutu Raka, wersja 4.03

2. Skróty: GGN = górna granica normy; AlAT = aminotransferaza alaninowa; AspAT = aminotransferaza asparaginianowa

Jednoczesne podawanie z inhibitorami CYP2C8

Należy unikać jednoczesnego stosowania z silnymi inhibitorami CYP2C8. Jeśli nie można uniknąć jednoczesnego podawania z silnym inhibitorem CYP2C8, należy zmniejszyć dawkę początkową do 100 mg doustnie dwa razy na dobę. Po zakończeniu stosowania silnego inhibitora CYP2C8 przez 3 okresy półtrwania eliminacji należy ponownie rozpocząć stosowanie tukatynibu w dawce przyjmowanej przed rozpoczęciem stosowania inhibitora (patrz punkt 4.4 i punkt 4.5). W trakcie stosowania z umiarkowanymi inhibitorami CYP2C8 należy zwiększyć monitorowanie pod kątem toksyczności związanej ze stosowaniem produktu leczniczego TUKYSA.

Specjalne grupy pacjentów

Osoby w podeszłym wieku

Nie ma konieczności dostosowywania dawki u pacjentów w wieku ≥ 65 lat (patrz punkt 5.2). Nie badano stosowania tukatynibu u pacjentów w wieku powyżej 80 lat.

Zaburzenia czynności nerek

Nie ma konieczności dostosowywania dawki u pacjentów z łagodnymi, umiarkowanymi lub ciężkimi zaburzeniami czynności nerek (patrz punkt 5.2).

Zaburzenia czynności wątroby

Nie ma konieczności dostosowywania dawki u pacjentów z łagodnymi lub umiarkowanymi zaburzeniami czynności wątroby (patrz punkt 5.2). U pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby (klasy C w skali Childa-Pugha) zaleca się zmniejszenie dawki początkowej do 200 mg doustnie dwa razy na dobę.

Dzieci i młodzież

Nie określono bezpieczeństwa stosowania ani skuteczności produktu leczniczego TUKYSA u dzieci i młodzieży. Dane nie są dostępne.

Sposób podawania

Produkt leczniczy TUKYSA jest przeznaczony do podania doustnego. Tabletki należy połykać w całości i nie należy ich żuć, rozkruszać ani przełamywać przed połknięciem (patrz punkt 5.2).

Produkt leczniczy TUKYSA należy przyjmować w około 12-godzinnych odstępach, o tej samej porze każdego dnia, z posiłkiem lub bez posiłku. Produkt leczniczy TUKYSA można przyjmować o tej samej porze co kapecytabinę.

4.3 Przeciwwskazania

Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1.

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Badania laboratoryjne

Zwiększenie aktywności ALAT lub AspAT oraz zwiększenie stężenia bilirubiny

W trakcie leczenia tukatynibem zgłaszano występowanie zwiększonej aktywności ALAT i AspAT oraz zwiększonego stężenia bilirubiny (patrz punkt 4.8). Należy monitorować aktywność ALAT i AspAT oraz stężenie bilirubiny całkowitej co trzy tygodnie lub zgodnie ze wskazaniami klinicznymi.

W zależności od nasilenia działania niepożądanego należy przerwać leczenie tukatynibem, następnie zmniejszyć jego dawkę lub na stałe zaprzestać leczenia tukatynibem (patrz punkt 4.2).

Zwiększenie stężenia kreatyniny bez zaburzeń czynności nerek

Obserwowano zwiększenie stężenia kreatyniny (średnie zwiększenie o 30%) w wyniku zahamowania transportu kreatyniny w kanalikach nerkowych, bez zaburzeń czynności kłębuszków nerkowych (patrz punkt 4.8). Można rozważyć oznaczenie innych markerów, takich jak BUN, cystatyna C lub obliczany współczynnik przesączania kłębuszkowego (ang. *glomerular filtration rate*, GFR), które nie opierają się na kreatyninie, aby ustalić, czy występują zaburzenia czynności nerek.

Biegunka

W trakcie leczenia tukatynibem zgłaszano występowanie biegunki, w tym zdarzenia ciężkie, takie jak odwodnienie, niedociśnienie, ostre uszkodzenie nerek i zgon (patrz punkt 4.8). W razie wystąpienia

biegunki należy podać leki przeciwbiegunkowe zgodnie ze wskazaniami klinicznymi. W razie wystąpienia biegunki o nasileniu ≥ 3 . stopnia należy przerwać leczenie tukatynibem, następnie zmniejszyć jego dawkę lub na stałe zaprzestać leczenia tukatynibem (patrz punkt 4.2). W przypadku utrzymywania się współistniejącej biegunki o nasileniu 2. stopnia ze współistniejącymi nudnościami i (lub) wymiotami o nasileniu ≥ 2 . stopnia należy również niezwłocznie wdrożyć odpowiednie postępowanie medyczne. Należy przeprowadzić badania diagnostyczne zgodnie ze wskazaniami klinicznymi, aby wykluczyć zakaźne przyczyny biegunki 3. lub 4. stopnia, lub biegunki jakiegokolwiek stopnia z powikłaniami (odwodnienie, gorączka, neutropenia).

Toksyczny wpływ na zarodek i płód

Wyniki badań na zwierzętach i mechanizm działania tukatynibu wskazują, że może on wywierać szkodliwy wpływ na płód w przypadku podawania go kobiecie w ciąży. W badaniach na zwierzętach dotyczących reprodukcji podawanie tukatynibu ciężarnym samicom królików w okresie tworzenia się narządów powodowało nieprawidłowości u płodów przy ekspozycji samicy zbliżonej do ekspozycji klinicznej na zalecaną dawkę.

Należy poinformować kobietę w ciąży o potencjalnym ryzyku dla płodu. Należy zalecić kobietom w wieku rozrodczym, aby stosowały skuteczną metodę antykoncepcji w trakcie leczenia i przez co najmniej 1 tydzień od przyjęcia ostatniej dawki (patrz punkt 4.6). Pacjentom, których partnerki są w wieku rozrodczym, również należy zalecić stosowanie skutecznej metody antykoncepcji w trakcie leczenia i przez co najmniej 1 tydzień od przyjęcia ostatniej dawki.

Wrażliwe substraty CYP3A

Tukatynib jest silnym inhibitorem CYP3A. W związku z tym tukatynib może wchodzić w interakcje z produktami leczniczymi metabolizowanymi przez CYP3A, co może prowadzić do zwiększenia stężenia takiego produktu leczniczego w osoczu (patrz punkt 4.5). W trakcie jednoczesnego podawania z innymi produktami leczniczymi należy zapoznać się z treścią ChPL innych produktów, aby uzyskać zalecenia dotyczące jednoczesnego stosowania z inhibitorami CYP3A. Należy unikać jednoczesnego leczenia tukatynibem i substratami CYP3A w sytuacjach, gdy minimalne zmiany stężenia mogą prowadzić do ciężkich lub zagrażających życiu działań niepożądanych. Jeśli nie można uniknąć jednoczesnego stosowania, należy zmniejszyć dawkę substratu CYP3A w oparciu o informacje zawarte w ChPL jednocześnie stosowanego produktu leczniczego.

Substraty P-gp

Jednoczesne stosowanie tukatynibu z substratem P-gp zwiększało stężenie substratu P-gp w osoczu, co może zwiększać toksyczność związaną ze stosowaniem substratu P-gp. Należy rozważyć zmniejszenie dawki substratów P-gp (w tym wrażliwego substratu jelitowego, takiego jak dabigatran) zgodnie z ChPL jednocześnie stosowanego produktu leczniczego i substraty P-gp należy podawać z zachowaniem ostrożności w sytuacjach, gdy minimalne zmiany stężenia mogą prowadzić do ciężkich lub zagrażających życiu toksyczności.

Silne induktory CYP3A/umiarkowane induktory CYP2C8

Jednoczesne stosowanie tukatynibu z silnym induktorem CYP3A lub umiarkowanym induktorem CYP2C8 zmniejszało stężenie tukatynibu, co może prowadzić do zmniejszenia aktywności tukatynibu. Należy unikać jednoczesnego stosowania z silnym induktorem CYP3A lub umiarkowanym induktorem CYP2C8.

Silne/umiarkowane inhibitory CYP2C8

Jednoczesne stosowanie tukatynibu z silnym inhibitorem CYP2C8 zwiększało stężenie tukatynibu, co może zwiększać ryzyko wystąpienia toksyczności związanej z tukatynibem. Należy unikać jednoczesnego stosowania z silnymi inhibitorami CYP2C8 (patrz punkt 4.2).

Brak danych klinicznych dotyczących wpływu jednoczesnego stosowania umiarkowanych inhibitorów CYP2C8 na stężenie tukatynibu. W trakcie stosowania z umiarkowanymi inhibitorami CYP2C8 należy zwiększyć monitorowanie pod kątem toksyczności związanej ze stosowaniem tukatynibu.

Informacje dotyczące substancji pomocniczych

Produkt leczniczy zawiera 55,3 mg sodu na dawkę 300 mg. Odpowiada to 2,75% maksymalnej zalecanej dobowej dawki sodu w diecie u osób dorosłych.

Produkt leczniczy zawiera 60,6 mg potasu na dawkę 300 mg, co należy wziąć pod uwagę u pacjentów z zaburzoną czynnością nerek i u pacjentów kontrolujących zawartość potasu w diecie (dieta o małej zawartości potasu).

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Tukatynib jest głównie metabolizowany przez CYP2C8. Tukatynib jest opartym na metabolizmie inaktywatorem CYP3A i hamuje aktywność transporterów nerkowych metforminy i kreatyniny. Tukatynib jest substratem P-gp.

Wpływ innych produktów leczniczych na tukatynib

Induktory CYP3A/CYP2C8

W klinicznym badaniu interakcji międzylekowych ustalono, że jednoczesne podanie pojedynczej dawki 300 mg tukatynibu z ryfampicyną (silnym induktorem CYP3A i umiarkowanym induktorem CYP2C8) prowadziło do zmniejszenia stężenia tukatynibu [0,6-krotne zmniejszenie C_{max} (90% CI: 0,5; 0,8) oraz 0,5-krotne zmniejszenie AUC (90% CI: 0,4; 0,6)]. Należy unikać jednoczesnego podawania tukatynibu z silnymi induktorami CYP3A lub umiarkowanymi induktorami CYP2C8, takimi jak ryfampicyna, fenytoina, ziele dziurawca zwyczajnego lub karbamazepina, ponieważ może to prowadzić do zmniejszenia aktywności tukatynibu (patrz punkt 4.4).

Inhibitory CYP2C8

W klinicznym badaniu interakcji międzylekowych ustalono, że jednoczesne podanie pojedynczej dawki 300 mg tukatynibu z gemfibrozylem (silnym inhibitorem CYP2C8) prowadziło do zwiększenia stężenia tukatynibu [1,6-krotne zwiększenie C_{max} (90% CI: 1,5; 1,8) oraz 3,0-krotne zwiększenie AUC (90% CI: 2,7; 3,5)]. Należy unikać jednoczesnego podawania tukatynibu z silnymi inhibitorami CYP2C8, takimi jak gemfibrozyl, ponieważ może to prowadzić do zwiększenia ryzyka wystąpienia toksyczności związanej z tukatynibem (patrz punkt 4.4).

Inhibitory CYP3A

W klinicznym badaniu interakcji międzylekowych ustalono, że jednoczesne podanie pojedynczej dawki 300 mg tukatynibu z itrakonazolem (silnym inhibitorem CYP3A) prowadziło do zwiększenia stężenia tukatynibu [1,3-krotne zwiększenie C_{max} (90% CI: 1,2; 1,4) oraz 1,3-krotne zwiększenie AUC (90% CI: 1,3; 1,4)]. Nie ma konieczności dostosowywania dawki.

Inhibitory pompy protonowej

W klinicznych badaniach interakcji międzylekowych przeprowadzonych z zastosowaniem tukatynibu nie zaobserwowano żadnych interakcji międzylekowych podczas stosowania tukatynibu z omeprazolem (inhibitorem pompy protonowej). Nie ma konieczności dostosowywania dawki.

Wpływ tukatynibu na inne produkty lecznicze

Substraty CYP3A

Tukatynib jest silnym inhibitorem CYP3A. W klinicznym badaniu interakcji międzylekowych ustalono, że jednoczesne podawanie tukatynibu z midazolamem (wrażliwym substratem CYP3A) prowadziło do zwiększenia stężenia midazolamu [3,0-krotne zwiększenie C_{max} (90% CI: 2,6; 3,4) oraz 5,7-krotne zwiększenie AUC (90% CI: 5,0; 6,5)]. Jednoczesne podawanie tukatynibu z wrażliwymi substratami CYP3A, takimi jak alfentanyl, awanafil, buspiron, daryfenacyna, darunawir, ebastyne,

ewerolimus, ibrutinib, lomitapid, lowastatyna, midazolam, naloksegoł, sakwinawir, symwastatyna, sirolimus, takrolimus, typranawir, triazolam i wardenafil, może zwiększać ich ekspozycję ogólnoustrojową, co może zwiększać toksyczność związaną ze stosowaniem substratu CYP3A. Należy unikać jednoczesnego stosowania tukatynibu z substratami CYP3A w sytuacjach, gdy minimalne zmiany stężenia mogą prowadzić do ciężkich lub zagrażających życiu toksyczności. Jeśli nie można uniknąć jednoczesnego stosowania, należy zmniejszyć dawkę substratu CYP3A w oparciu o informacje zawarte w ChPL jednocześnie stosowanego produktu leczniczego.

Substraty P-gp

W klinicznym badaniu interakcji międzylekowych ustalono, że jednoczesne podawanie tukatynibu z digoksyną (wrażliwym substratem P-gp) prowadziło do zwiększenia stężenia digoksyny [2,4-krotne zwiększenie C_{max} (90% CI: 1,9; 2,9) oraz 1,5-krotne zwiększenie AUC (90% CI: 1,3; 1,7)]. Jednoczesne stosowanie tukatynibu z substratem P-gp może zwiększać stężenie substratu P-gp w osoczu, co może zwiększać toksyczność związaną ze stosowaniem substratu P-gp. Należy rozważyć zmniejszenie dawki substratów P-gp (w tym wrażliwego substratu jelitowego, takiego jak dabigatran) zgodnie z ChPL jednocześnie stosowanego produktu leczniczego i substraty P-gp należy podawać z zachowaniem ostrożności w sytuacjach, gdy minimalne zmiany stężenia mogą prowadzić do ciężkich lub zagrażających życiu toksyczności (patrz punkt 4.4).

Substraty CYP2C8

W klinicznym badaniu interakcji międzylekowych ustalono, że jednoczesne podawanie tukatynibu z repaglinidem (substratem CYP2C8) prowadziło do zwiększenia stężenia repaglinidu [1,7-krotne zwiększenie C_{max} (90% CI: 1,4; 2,1) oraz 1,7-krotne zwiększenie AUC (90% CI: 1,5; 1,9)]. Nie ma konieczności dostosowywania dawki.

Substraty MATE1/2K

W klinicznym badaniu interakcji międzylekowych ustalono, że jednoczesne podawanie tukatynibu z metforminą (substratem MATE1/2-K) prowadziło do zwiększenia stężenia metforminy [1,1-krotne zwiększenie C_{max} (90% CI: 1,0; 1,2) oraz 1,4-krotne zwiększenie AUC (90% CI: 1,2; 1,5)]. Tukatynib zmniejszał klirens nerkowy metforminy, ale nie wywierał żadnego wpływu na GFR oznaczany na podstawie klirensu ioheksolu i cystatyny C w surowicy. Nie ma konieczności dostosowywania dawki.

Substraty CYP2C9

W klinicznych badaniach interakcji międzylekowych przeprowadzonych z zastosowaniem tukatynibu nie zaobserwowano żadnych interakcji międzylekowych podczas stosowania tukatynibu w skojarzeniu z tolbutamidem (wrażliwym substratem CYP2C9). Nie ma konieczności dostosowywania dawki.

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Kobiety w wieku rozrodczym / Antykoncepcja u mężczyzn i kobiet

Badania na zwierzętach wykazały, że tukatynib może wywierać szkodliwe działanie farmakologiczne na przebieg ciąży u kobiet i (lub) rozwój płodu/norowodka. Należy zalecić kobietom w wieku rozrodczym, aby unikały zajścia w ciążę oraz stosowały skuteczną metodę antykoncepcji w trakcie i do co najmniej 1 tygodnia po okresie leczenia. Pacjentom, których partnerki są w wieku rozrodczym, również należy zalecić stosowanie skutecznej metody antykoncepcji w trakcie i do co najmniej 1 tygodnia po okresie leczenia (patrz punkt 4.4).

Należy również zapoznać się z punktem 4.6 ChPL trastuzumabu i kapecytabiny.

Ciąża

Brak danych dotyczących stosowania tukatynibu u kobiet w okresie ciąży. Badania na zwierzętach wykazały szkodliwy wpływ na reprodukcję (patrz punkt 5.3). Produktu leczniczego TUKYSA nie stosować w okresie ciąży, chyba że stan kliniczny kobiety wymaga podawania tukatynibu. Przed rozpoczęciem leczenia tukatynibem należy upewnić się, że kobieta w wieku rozrodczym nie jest

w ciąży. Jeśli pacjentka zajdzie w ciążę w trakcie leczenia, należy poinformować pacjentkę o potencjalnym zagrożeniu dla płodu i noworodka.

Karmienie piersią

Nie wiadomo, czy tukatynib/jego metabolity przenikają do mleka ludzkiego. Nie można wykluczyć zagrożenia dla noworodków/dzieci. Podczas leczenia produktem TUKYSA należy przerwać karmienie piersią. Karmienie piersią można ponownie rozpocząć po upływie 1 tygodnia od leczenia.

Płodność

Nie przeprowadzono badań płodności u mężczyzn ani kobiet. Wyniki badań na zwierzętach wskazują, że tukatynib może wywierać szkodliwy wpływ na płodność u kobiet w wieku rozrodczym (patrz punkt 5.3).

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

Produkt leczniczy TUKYSA nie ma wpływu lub wywiera nieistotny wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn. Należy wziąć pod uwagę stan kliniczny pacjenta, oceniając jego zdolność wykonywania zadań wymagających umiejętności oceny, umiejętności motorycznych lub poznawczych.

4.8 Działania niepożądane

Podsumowanie profilu bezpieczeństwa

W trakcie leczenia najczęściej zgłaszanymi działaniami niepożądanymi 3. i 4. stopnia ($\geq 5\%$) były biegunka (13%), zwiększenie aktywności ALAT (6%) i zwiększenie aktywności AspAT (5%).

Ciężkie działania niepożądane wystąpiły u 29% pacjentów leczonych tukatynibem oraz obejmowały biegunkę (4%), wymioty (3%) i nudności (2%).

Działania niepożądane prowadzące do przerwania leczenia produktem leczniczym TUKYSA wystąpiły u 6% pacjentów. Najczęściej występującymi działaniami niepożądanymi prowadzącymi do przerwania leczenia były biegunka (1%) i zwiększenie aktywności ALAT (1%). Działania niepożądane prowadzące do zmniejszenia dawki produktu leczniczego TUKYSA wystąpiły u 23% pacjentów. Najczęściej występującymi działaniami niepożądanymi prowadzącymi do zmniejszenia dawki były biegunka (6%), zwiększenie aktywności ALAT (5%) i zwiększenie aktywności AspAT (4%).

Tabelaryczne zestawienie działań niepożądanych

Dane przedstawione w tym punkcie uwzględniają ekspozycję na produkt leczniczy TUKYSA 431 pacjentów z miejscowo zaawansowanym, nieoperacyjnym HER2-dodatnim rakiem piersi lub HER2-dodatnim rakiem piersi z przerzutami, którzy otrzymywali produkt leczniczy TUKYSA w skojarzeniu z trastuzumabem i kapecytabiną w dwóch badaniach, tj. HER2CLIMB i ONT-380-005 (patrz punkt 5.1). Mediana czasu ekspozycji na produkt leczniczy TUKYSA w tych badaniach wynosiła 7,4 miesiące (zakres: $< 0,1$; 43,6).

Wymienione w tym punkcie działania niepożądane obserwowane w trakcie leczenia uporządkowano wg kategorii częstości występowania. Kategorie częstości są zdefiniowane w następujący sposób: bardzo często ($\geq 1/10$); często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$); niezbyt często ($\geq 1/1\ 000$ do $< 1/100$); rzadko ($\geq 1/10\ 000$ do $< 1/1\ 000$); bardzo rzadko ($< 1/10\ 000$); nieznana (częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych).

Tabela 4: Działania niepożądane

Klasyfikacja układów i narządów	Częstość występowania	Działanie niepożądane
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia	Bardzo często	Krwawienie z nosa
Zaburzenia żołądka i jelit	Bardzo często	Biegunka, nudności, wymioty, zapalenie jamy ustnej ¹
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	Bardzo często	Wysypka ²
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej	Bardzo często	Ból stawów
Badania diagnostyczne	Bardzo często	Zwiększenie aktywności AlAT, zwiększenie aktywności AspAT lub zwiększenie stężenia bilirubiny ³ , spadek masy ciała

1. Zapalenie jamy ustnej obejmuje ból jamy ustno-gardłowej, owrzodzenie jamy ustnej, ból jamy ustnej, owrzodzenie warg, uczucie pieczenia jamy ustnej, pęcherze na języku, pęcherz na wardze, zaburzenia czucia w jamie ustnej, owrzodzenie języka, owrzodzenie aftowe
2. Wysypka obejmuje wysypkę plamisto-grudkową, trądzikowe zapalenie skóry, rumień, wysypkę plamistą, wysypkę grudkową, wysypkę krostkową, wysypkę ropną, wysypkę rumieniową, złuszczenie skóry, pokrzywkę, alergiczne zapalenie skóry, rumień dłoni, rumień stóp i toksyczność skórą
3. Zwiększenie stężenia bilirubiny obejmuje również hiperbilirubinemię

Opis wybranych działań niepożądanych

Zwiększenie aktywności AlAT lub AspAT, lub zwiększenie stężenia bilirubiny

W badaniu HER2CLIMB zwiększenie aktywności AlAT lub AspAT, lub zwiększenie stężenia bilirubiny wystąpiło u 41% pacjentów leczonych tukatynibem w skojarzeniu z trastuzumabem i kapecytabiną. Zdarzenia 3. lub wyższego stopnia wystąpiły u 9% pacjentów. Zwiększenie aktywności AlAT lub AspAT, lub zwiększenie stężenia bilirubiny prowadziło do zmniejszenia dawki u 9% pacjentów i do przerwania leczenia u 1,5% pacjentów. Mediana czasu do wystąpienia zwiększenia aktywności AlAT lub AspAT, lub zwiększenia stężenia bilirubiny jakiegokolwiek stopnia wynosiła 37 dni; 84% zdarzeń ustąpiło, a mediana czasu do ustąpienia wynosiła 22 dni. Należy rozważyć monitorowanie i modyfikację dawki (w tym przerwanie leczenia) (patrz punkt 4.4).

Biegunka

W badaniu HER2CLIMB biegunka wystąpiła u 82% pacjentów leczonych tukatynibem w skojarzeniu z trastuzumabem i kapecytabiną. Biegunka 3. lub wyższego stopnia wystąpiła u 13% pacjentów. Dwóch pacjentów, u których wystąpiła biegunka 4. stopnia, następnie zmarło, a biegunka była czynnikiem przyczyniającym się do zgonu. Biegunka prowadziła do zmniejszenia dawki u 6% pacjentów i do przerwania leczenia u 1% pacjentów. Mediana czasu do wystąpienia biegunki jakiegokolwiek stopnia wynosiła 12 dni; 81% zdarzeń biegunki ustąpiło, a mediana czasu do ustąpienia biegunki wynosiła 8 dni. Profilaktyczne stosowanie leków przeciwbiegunkowych nie było konieczne. Przeciwbiegunkowe produkty lecznicze stosowano w przypadku mniej niż połowy cykli leczenia, podczas których zgłaszano występowanie biegunki. Mediana czasu stosowania leku przeciwbiegunkowego wynosiła 3 dni na cykl (patrz punkt 4.4).

Zwiększenie stężenia kreatyniny bez zaburzeń czynności nerek

U pacjentów leczonych tukatynibem obserwowano zwiększenie stężenia kreatyniny w surowicy spowodowane hamowaniem transportu kreatyniny w kanalikach nerkowych, co nie miało wpływu na czynność kłębuszków. W badaniach klinicznych zwiększenie stężenia kreatyniny w surowicy (średnie zwiększenie o 30%) występowało podczas pierwszego cyklu leczenia tukatynibem, pozostawało podwyższone, ale stabilne w trakcie leczenia, i wracało do normy po zakończeniu leczenia.

Specjalne grupy pacjentów

Osoby w podeszłym wieku

W badaniu HER2CLIMB 82 pacjentów, którzy otrzymywali tukatynib, było w wieku ≥ 65 lat, z czego 8 pacjentów było w wieku ≥ 75 lat. Częstość występowania ciężkich działań niepożądanych wynosiła 34% u pacjentów w wieku ≥ 65 lat, w porównaniu z 28% u pacjentów w wieku < 65 lat. Liczba pacjentów w wieku ≥ 75 lat była zbyt mała, aby ocenić różnice w bezpieczeństwie stosowania.

Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych

Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych. Umożliwia to nieprzerwane monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane za pośrednictwem krajowego systemu zgłaszania wymienionego w załączniku V.

4.9 Przedawkowanie

Nie ma żadnej określonej odtrutki a korzyść ze stosowania hemodializy w leczeniu przedawkowania tukatynibu jest nieznana. W razie przedawkowania należy przerwać leczenie tukatynibem i zastosować ogólne leczenie wspomagające.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: Leki przeciwnowotworowe, inhibitory kinazy białkowej, kod ACT: L01EH03.

Mechanizm działania

Tukatynib jest odwracalnym, silnym i selektywnym inhibitorem kinazy tyrozynowej HER2. W badaniach sygnalizacji komórkowej tukatynib charakteryzował się $> 1\,000$ -krotnie większą selektywnością wiązania receptora HER2 w porównaniu z receptorem naskórkowego czynnika wzrostu. W warunkach *in vitro* tukatynib hamuje fosforylację HER2 i HER3, co prowadzi do hamowania przekazywania sygnału do wnętrza komórek i proliferacji komórek oraz powoduje śmierć komórek rakowych zależnych od HER2. W warunkach *in vivo* tukatynib hamuje wzrost guzów zależnych od HER2, a skojarzenie tukatynibu i trastuzumabu wykazało zwiększoną aktywność przeciwnowotworową w warunkach *in vitro* i *in vivo* w porównaniu do każdego produktu leczniczego osobno.

Działanie farmakodynamiczne

Elektrofizjologia serca

Wielokrotne dawki tukatynibu 300 mg stosowane dwa razy na dobę nie miały wpływu na odstęp QTc w badaniu TQT u zdrowych uczestników.

Skuteczność kliniczna i bezpieczeństwo stosowania

Skuteczność tukatynibu w skojarzeniu z trastuzumabem i kapecytabiną oceniano w randomizowanym globalnym badaniu (HER2CLIMB), prowadzonym metodą podwójnie ślepej próby z kontrolą placebo, z czynnym produktem porównawczym. U pacjentów włączonych do badania występował miejscowo zaawansowany, nieoperacyjny HER2-dodatni rak piersi lub HER2-dodatni rak piersi z przerzutami lub bez przerzutów do mózgu oraz otrzymywali oni w przeszłości leczenie trastuzumabem, pertuzumabem i trastuzumabem emtanzyna (T-DM1) w monoterapii lub w skojarzeniu, jako terapię neoadjuwantową,

adjuwantową lub leczenie przerzutów. Nadekspresję receptora HER2 lub amplifikację genu HER2 potwierdzano badaniami laboratoryjnymi.

Pacjenci z przerzutami do mózgu, w tym z nieleczonymi lub postępującymi zmianami, kwalifikowali się do badania pod warunkiem, że ich stan neurologiczny był stabilny i nie wymagał niezwłocznej radioterapii lub zabiegu chirurgicznego mózgu. Pacjenci, którzy wymagali niezwłocznej interwencji miejscowej, mogli otrzymać leczenie miejscowe i następnie mogli zostać zakwalifikowani do badania. W badaniu uczestniczyli pacjenci z nieleczonymi przerzutami do mózgu i pacjenci z leczonymi przerzutami do mózgu, w stanie stabilnym lub w okresie progresji od czasu ostatniej radioterapii lub zabiegu chirurgicznego mózgu. Z badania wykluczono pacjentów, którzy otrzymywali kortykosteroidy o działaniu ogólnoustrojowym (całkowita dawka dobową deksametazonu ≥ 2 mg lub jej równowartość) w celu kontrolowania objawów przerzutów do OUN w ciągu < 28 dni przed podaniem pierwszej dawki badanego leczenia. Z badania wykluczono również pacjentów z nowotworowym zapaleniem opon mózgowo-rdzeniowych. Z badania wykluczono pacjentów, którzy otrzymywali leczenie inhibitorami kinazy tyrozynowej HER2, z wyjątkiem pacjentów, którzy otrzymywali lapatynib przez ≤ 21 dni i u których leczenie przerwano z innych powodów niż progresja choroby lub ciężka toksyczność. W przypadku pacjentów z guzami z dodatnimi receptorami hormonalnymi terapia hormonalna w ramach terapii skojarzonej była niedozwolona, z wyjątkiem agonistów hormonu uwalniającego gonadotropinę stosowanych w ramach zahamowania czynności jajników u kobiet przed menopauzą.

Do badania zrandomizowano łącznie 612 pacjentów w stosunku 2:1, którzy otrzymywali tukatynib w skojarzeniu z trastuzumabem i kapecytabiną (N=410) lub placebo w skojarzeniu z trastuzumabem i kapecytabiną (N=202). Randomizacja była stratyfikowana ze względu na obecność przerzutów do mózgu obecnie lub w wywiadzie (tak vs. nie), stan sprawności w skali ECOG (ang. *Eastern Cooperative Oncology Group*) (0 vs. 1) i region (Stany Zjednoczone, Kanada lub reszta świata).

Grupy badania były zrównoważone pod względem cech demograficznych. Mediana wieku wynosiła 54 lata (zakres: 25 do 82); 116 (19%) pacjentów było w wieku 65 lat lub starszych. 444 pacjentów było rasy białej (73%), a 607 było płci żeńskiej (99%). Status sprawności w skali ECOG wynosił 1 u 314 pacjentów (51%) i 0 u 298 pacjentów (49%). U 60% pacjentów występowały receptory estrogenowe i (lub) progesteronowe. U 48% pacjentów występowały przerzuty do mózgu obecnie lub w wywiadzie. Wśród tych pacjentów u 23% występowały nieleczone przerzuty do mózgu, u 40% leczone, ale stabilne przerzuty do mózgu, a u 37% występowały leczone, ale postępujące przerzuty do mózgu potwierdzone badaniem radiologicznym. Ponadto u 49% pacjentów występowały przerzuty do płuc, u 35% przerzuty do wątroby, a u 14% przerzuty do skóry. Mediana wcześniej stosowanych u pacjentów linii leczenia ogólnoustrojowego wynosiła 4 (zakres: 2 do 17), a mediana wcześniej stosowanych linii leczenia ogólnoustrojowego w związku z przerzutami wynosiła 3 (zakres: 1 do 14). Wszyscy pacjenci otrzymywali wcześniej leczenie oparte na trastuzumabie, natomiast wszyscy z wyjątkiem dwóch pacjentów otrzymywali wcześniej leczenie oparte na pertuzumabie.

Tukatynib lub placebo 300 mg doustnie dwa razy na dobę podawano do czasu progresji choroby lub wystąpienia niemożliwej do zaakceptowania toksyczności. Trastuzumab podawano dożylnie w dawce nasycającej wynoszącej 8 mg/kg mc. 1. dnia Cyklu 1. Następnie stosowano dawkę podtrzymującą wynoszącą 6 mg/kg mc. 1. dnia każdego kolejnego 21-dniowego cyklu. Alternatywną opcją dawkowania trastuzumabu była ustalona dawka wynosząca 600 mg, podawana podskórnie 1. dnia każdego 21-dniowego cyklu. Kapecytabinę podawano w dawce 1 000 mg/m² doustnie dwa razy na dobę od 1. do 14. dnia każdego 21-dniowego cyklu.

Pierwszorzędownym punktem końcowym był czas wolny od progresji (ang. *progression-free survival*, PFS) w oparciu o zaślepioną niezależną ocenę centralną (ang. *blinded independent central review*, BICR) u pierwszych 480 zrandomizowanych pacjentów. W tej populacji mediana ekspozycji na tukatynib wynosiła 7,3 miesiące (zakres: $< 0,1$; 35,1) u pacjentów w grupie otrzymującej tukatynib, trastuzumab i kapecytabinę, w porównaniu z 4,4 miesiącami (zakres: $< 0,1$; 24,0) na placebo w grupie pacjentów otrzymujących placebo, trastuzumab i kapecytabinę. Obserwowano podobne różnice w ekspozycji na trastuzumab i kapecytabinę. Drugorzędowe punkty końcowe oceniano u wszystkich zrandomizowanych pacjentów (N=612) i obejmowały one całkowity czas przeżycia (ang. *overall*

survival, OS), PFS wśród pacjentów z przerzutami do mózgu występującymi obecnie lub w wywiadzie (PFS_{BrainMets}) i potwierdzony odsetek obiektywnych odpowiedzi (ang. *objective response rate*, ORR).

Wyniki dotyczące pierwszorzędnego i głównego drugorzędnego punktu końcowego były spójne w określonych z góry podgrupach: status receptora hormonalnego, przerzuty do mózgu występujące obecnie lub w wywiadzie, stan w skali ECOG i region. PFS określany przez badacza był spójny z PFS wg oceny BICR.

W tabeli 5 i na rycinach od 1 do 3 podsumowano wyniki dotyczące skuteczności uzyskane w ramach analizy głównej.

Tabela 5: Wyniki dotyczące skuteczności z badania HER2CLIMB (analiza główna)

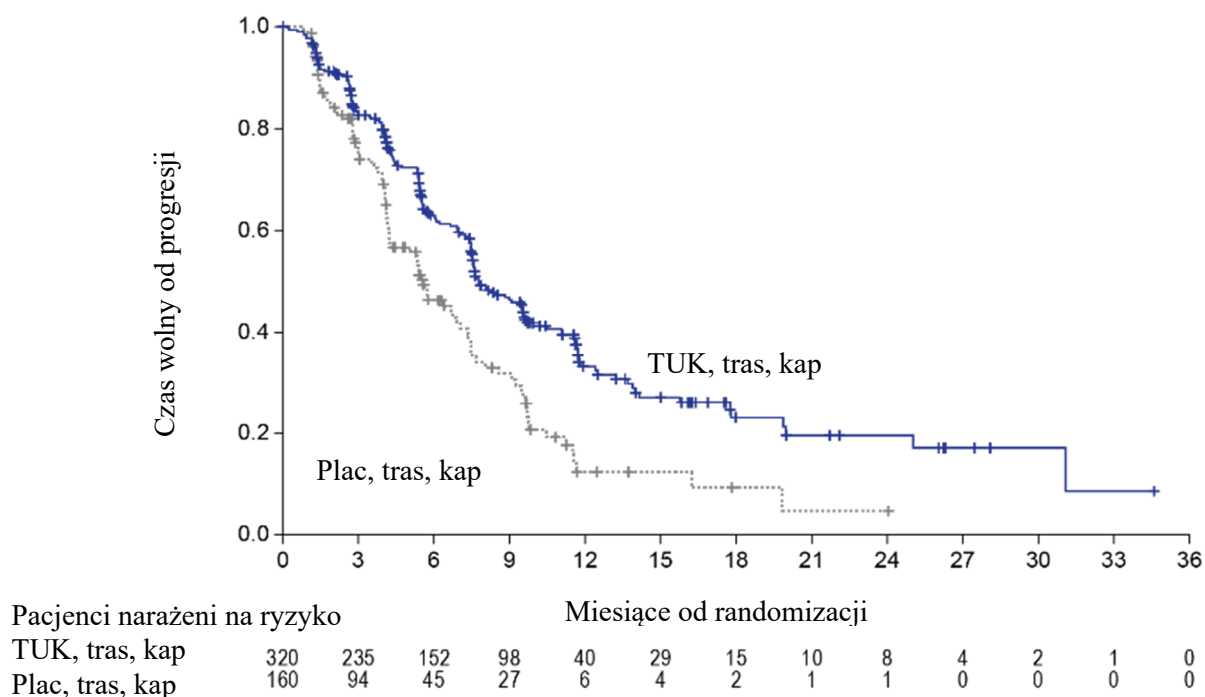
	Tukatynib, trastuzumab i kapecytabina	Placebo, trastuzumab i kapecytabina
PFS¹	N=320	N=160
Liczba zdarzeń (%)	178 (56)	97 (61)
Współczynnik ryzyka (95% CI) ²	0,54 (0,42; 0,71)	
Wartość p ³	< 0,00001	
Mediana (miesiące) (95% CI)	7,8 (7,5; 9,6)	5,6 (4,2; 7,1)
OS	N=410	N=202
Liczba zgonów, n (%)	130 (32)	85 (42)
Współczynnik ryzyka (95% CI) ²	0,66 (0,50; 0,87)	
Wartość p ³	0,00480	
Mediana OS, miesiące (95% CI)	21,9 (18,3; 31,0)	17,4 (13,6; 19,9)
PFS_{BrainMets}⁴	N=198	N=93
Liczba zdarzeń (%)	106 (53,5)	51 (54,8)
Współczynnik ryzyka (95% CI) ²	0,48 (0,34; 0,69)	
Wartość p ³	< 0,00001	
Mediana (miesiące) (95% CI)	7,6 (6,2; 9,5)	5,4 (4,1; 5,7)
Potwierdzony ORR u pacjentów z mierzalną chorobą	N=340	N=171
ORR (95% CI) ⁵	40,6 (35,3; 46,0)	22,8 (16,7; 29,8)
Wartość p ⁶	0,00008	
CR (%)	3 (0,9)	2 (1,2)
PR (%)	135 (39,7)	37 (21,6)
DOR		
Mediana DOR w miesiącach (95% CI) ⁷	8,3 (6,2; 9,7)	6,3 (5,8; 8,9)

BICR=zaślepiąca niezależna ocena centralna; CI=przedział ufności; PFS=czas wolny od progresji; OS=całkowity czas przeżycia; ORR=odsetek obiektywnych odpowiedzi; CR=odpowiedź całkowita (ang. *complete response*); PR=odpowiedź częściowa (ang. *partial response*); DOR=czas trwania odpowiedzi (ang. *duration of response*).

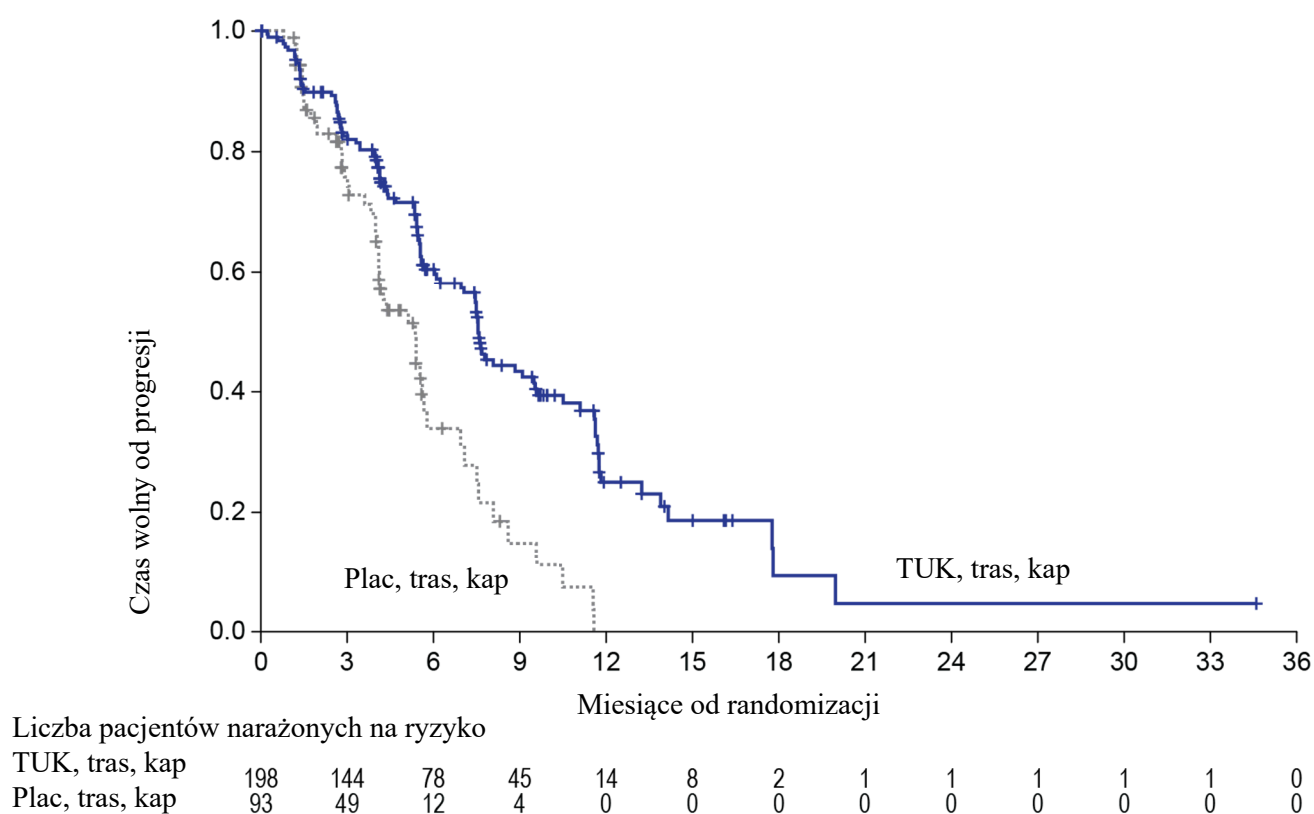
1. Pierwszorzędowa analiza PFS przeprowadzona u pierwszych 480 zrandomizowanych pacjentów. PFS w oparciu o analizę Kaplana-Meiera.
2. Współczynnik ryzyka i 95% przedział ufności w oparciu o stratyfikowany model regresji proporcjonalnego ryzyka Coxa z kontrolą czynników stratyfikacji (przerzuty do mózgu obecnie lub w wywiadzie, stan w skali ECOG i region świata)
3. Dwustronna wartość p w oparciu o procedurę ponownej randomizacji z kontrolą czynników stratyfikacji
4. Analiza obejmuje pacjentów z przerzutami do mięszu mózgu w wywiadzie lub w punkcie początkowym, w tym ze zmianami mierzalnymi i niemierzalnymi. Nie obejmuje pacjentów ze zmianami tylko w oponie twardej.

5. Dwustronny 95% dokładny przedział ufności obliczony za pomocą metody Cloppera-Pearsona
6. Test Cochрана-Mantela-Haenszela z kontrolą czynników stratyfikacji (przerzuty do mózgu obecnie lub w wywiadzie, stan w skali ECOG i region świata)
7. Wynik obliczony z użyciem modelu transformacji komplementarnej funkcji log-log

Rycina 1. Krzywe Kaplana-Meiera dla czasu wolnego od progresji (wg BICR)

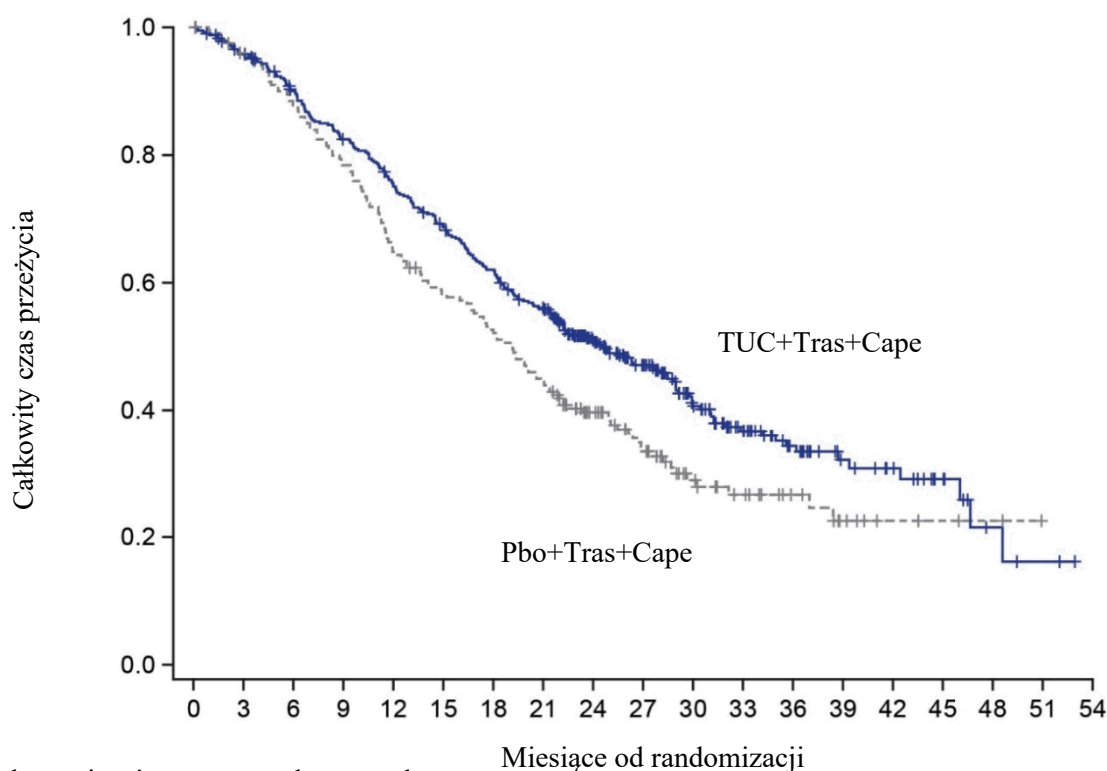


Rycina 2. Krzywe Kaplana Meiera dla czasu wolnego od progresji (wg BICR) u pacjentów z przerzutami do mózgu



Zgodnie z planem określonym w protokole, po około dwóch latach od randomizacji ostatniego pacjenta została przeprowadzona ostateczna analiza czasu przeżycia na podstawie 370 zdarzeń, co odpowiada medianie obserwacji kontrolnej wynoszącej 29,6 miesiąca. Mediana czasu przeżycia wynosiła 24,7 miesiąca (95% CI: 21,6, 28,9) dla pacjentów włączonych do grupy przyjmującej tukatynib + trastuzumab + kapecytabinę w porównaniu do 19,2 miesiąca (95% CO: 16,4, 21,4) dla pacjentów włączonych do grupy otrzymującej placebo + trastuzumab + kapecytabinę (HR = 0,725; 95% CI: 0,585, 0,898). Kończącą analizę główną przedstawiono na Rycinie 3.

Rycina 3. Krzywe Kaplana-Meiera dla całkowitego czasu przeżycia (analiza końcowa)



Liczba pacjentów narażonych na ryzyko

TUK, tras, kap	410	387	356	325	295	268	241	214	153	122	81	56	38	24	19	11	4	2	0
Plac, tras, kap	202	191	174	156	129	114	103	87	63	47	28	21	14	8	4	3	2	0	0

Dzieci i młodzież

Europejska Agencja Leków uchyliła obowiązek dołączania wyników badań produktu leczniczego TUKYSA we wszystkich podgrupach populacji dzieci i młodzieży w leczeniu złośliwego raka piersi (stosowanie u dzieci i młodzieży, patrz punkt 4.2).

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Ekspozycja na tukatynib w osoczu (AUC_{inf} i C_{max}) wykazuje wzrost proporcjonalny do dawki podczas stosowania dawek doustnych od 50 do 300 mg (0,17 do 1-raza zalecanej dawki). Tukatynib wykazywał 1,7-krotną akumulację w oparciu o AUC i 1,5-krotną akumulację w oparciu o C_{max} po podawaniu 300 mg tukatynibu dwa razy na dobę przez 14 dni. Czas do osiągnięcia stanu stacjonarnego wynosił około 4 dni.

Wchłanianie

Po podaniu pojedynczej doustnej dawki 300 mg tukatynibu mediana czasu do osiągnięcia szczytowego stężenia w osoczu wyniosła około 2,0 godziny (zakres: 1,0 do 4,0 godzin).

Wpływ jedzenia

Po podaniu pojedynczej dawki tukatynibu 11 pacjentom po wysokotłuszczowym posiłku (około 58% tłuszczu, 26% węglowodanów i 16% białek) mediana AUC_{inf} zwiększyła się 1,5-krotnie, wartość T_{max} uległa zmianie z 1,5 godziny na 4,0 godziny, a wartość C_{max} nie uległa zmianie. Wpływ jedzenia na farmakokinetykę tukatynibu nie był klinicznie istotny w związku z tym tukatynib można podawać z jedzeniem lub bez jedzenia.

Dystrybucja

Pozorna objętość dystrybucji tukatynibu wynosiła około 1670 l u zdrowych uczestników po podaniu pojedynczej dawki 300 mg. Wiązanie białek osocza wynosiło 97,1% w klinicznie istotnych stężeniach.

Metabolizm

Tukatynib jest metabolizowany głównie przez CYP2C8 i w mniejszym stopniu za pośrednictwem CYP3A i oksydazy aldehydowej.

Badania interakcji międzylekowych in vitro

Tukatynib jest substratem CYP2C8 i CYP3A.

Tukatynib jest odwrotnym inhibitorem CYP2C8 i CYP3A oraz zależnym od czasu inhibitorem CYP3A w klinicznie istotnych stężeniach.

Tukatynib ma mały potencjał hamowania CYP1A2, CYP2B6, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6 i UGT1A1 w klinicznie istotnych stężeniach.

Tukatynib jest substratem P-gp i BCRP. Tukatynib nie jest substratem OAT1, OAT3, OCT1, OCT2, OATP1B1, OATP1B3, MATE1, MATE2-K i BSEP.

Tukatynib hamuje transport metforminy za pośrednictwem MATE1/MATE2-K i transport kreatyniny za pośrednictwem OCT2/MATE1. Obserwowane w badaniach klinicznych tukatynibu zwiększenie stężenia kreatyniny w surowicy jest spowodowane hamowaniem wydzielania kreatyniny przez kanaliki nerkowe za pośrednictwem OCT2 i MATE1.

Eliminacja

Po podaniu pojedynczej doustnej dawki 300 mg tukatynib jest usuwany z osocza ze średnią geometryczną okresu półtrwania wynoszącą około 8,5 godzin i pozornym klirensiem wynoszącym 148 l/godz. u zdrowych uczestników.

Wydalenie

Tukatynib jest głównie eliminowany za pośrednictwem wątroby i dróg żółciowych oraz nie jest w istotnym stopniu eliminowany przez nerki. Po podaniu pojedynczej doustnej dawki 300 mg ^{14}C -tukatynibu około 85,8% całkowitej dawki oznakowanej izotopem było wydalone z kałem (15,9% podanej dawki w postaci niezmienionego tukatynibu) i 4,1% z moczem, z ogólnym, całkowitym odzyskiem wynoszącym 89,9% w ciągu 312 godzin po podaniu dawki. W osoczu około 75,6% radioaktywności osocza pozostawało w niezmienionej postaci, 19% przypisano zidentyfikowanym metabolitom, a około 5% nie zostało przypisane.

Specjalne grupy pacjentów

Z populacyjnej analizy farmakokinetyki w oparciu o cechy demograficzne wynika, że wiek [< 65 lat ($N=211$); ≥ 65 lat ($N=27$)], stężenie albuminy (25,0 do 52,0 g/l), klirens kreatyniny [CL_{cr} 60 do 89 ml/min ($N=89$); CL_{cr} 30 do 59 ml/min ($N=5$)], masa ciała (40,7 to 138,0 kg) i rasa [biała ($N=168$), czarna ($N=53$), lub azjatycka ($N=10$)] nie miały klinicznie istotnego wpływu na ekspozycję na tukatynib. Nie ma danych dotyczących pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności nerek.

Zaburzenia czynności nerek

Nie oceniano farmakokinetyki tukatynibu w specjalnym badaniu dotyczącym pacjentów z zaburzeniami czynności nerek.

Zaburzenia czynności wątroby

Łagodne (klasy A w skali Childa-Pugha) i umiarkowane (klasy B w skali Childa-Pugha) zaburzenia czynności wątroby nie miały klinicznie istotnego wpływu na ekspozycję na tukatynib. AUC_{inf} tukatynibu było 1,6-krotnie większe u pacjentów z ciężkimi (klasy C w skali Childa-Pugha) zaburzeniami czynności wątroby w porównaniu z pacjentami z prawidłową czynnością wątroby. Nie ma danych dotyczących pacjentów z rakiem piersi z ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby.

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Nie przeprowadzano badań dotyczących rakotwórczości tukatynibu.

Tukatynib nie wykazywał działania klastrogeennego ani mutagennego w standardowej baterii testów genotoksyczności.

W badaniach toksyczności po podaniu wielokrotnym u szczurów obserwowano zmniejszenie ciała żółtego lub torbiel ciała żółtego, zwiększenie liczby komórek śródmiąższowych jajnika, atrofię macicy i ześluzowacenie nabłonka pochwy po zastosowaniu dawek ≥ 6 mg/kg mc./dzień podawanych dwa razy na dobę, co stanowi równowartość 0,09-krotności ekspozycji u ludzi przy zalecanej dawce w oparciu o AUC_{0-12} . Nie obserwowano żadnego wpływu histologicznego na układ rozrodczy samców i samic małp cynomolgus ani na męski układ rozrodczy u szczurów po zastosowaniu dawek powodujących ekspozycję do 8 razy (u małp) i 13 razy (u szczurów) większą niż ekspozycja u ludzi przy zalecanej dawce w oparciu o AUC_{0-12} .

Przeprowadzono badania rozwoju zarodka i płodu u królików i szczurów. U płodów ciężarnych królików obserwowano zwiększoną liczbę resorpcji, zmniejszony odsetek żywych płodów oraz wady szkieletowe, trzewne i narządów zewnętrznych po zastosowaniu dawki ≥ 90 mg/kg mc. na dobę. W przypadku tej dawki ekspozycja ciężarnej samicy jest mniej więcej taka sama jak ekspozycja u ludzi przy zalecanej dawce w oparciu o AUC. U ciężarnych szczurów obserwowano zmniejszenie masy ciała ciężarnej samicy oraz przyrost masy ciała, stosując dawki ≥ 90 mg/kg mc./dzień. Po zastosowaniu dawki ≥ 120 mg/kg mc./dzień obserwowano wpływ na płód w postaci zmniejszonej masy ciała i opóźnionego kostnienia. W przypadku tej dawki ekspozycja ciężarnej samicy jest mniej więcej 6-krotnie większa niż ekspozycja u ludzi przy zalecanej dawce w oparciu o AUC.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Rdzeń tabletki

Kopowidon (E1208)
Krospowidon (E1202)
Sodu chlorek
Potasu chlorek (E508)
Sodu wodorowęglan (E500)
Krzemionka koloidalna bezwodna (E551)
Magnezu stearynian
Celuloza mikrokrystaliczna

Otoczka

Poli(alkohol winylowy) (E1203)
Tytanu dwutlenek (E171)

Makrogol 4000 (E1521)
Talk (E553b)
Żelaza tlenek żółty (E172)

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie dotyczy.

6.3 Okres ważności

3 lata.

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Brak specjalnych zaleceń dotyczących przechowywania produktu leczniczego.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Blister z OPA/alu/PVC zamknięty folią aluminiową.

TUKYSA 50 mg tabletki powlekane

Każde pudełko zawiera 88 tabletek powlekanych (11 blistrów po 8 tabletek każdy).

TUKYSA 150 mg tabletki powlekane

Każde pudełko zawiera 84 tabletki powlekane (21 blistrów po 4 tabletki każdy).

Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania

Wszelkie niewykorzystane resztki produktu leczniczego lub jego odpady należy usunąć zgodnie z lokalnymi przepisami.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Pfizer Europe MA EEIG
Boulevard de la Plaine 17
1050 Bruxelles
Belgia

8. NUMERY POZWOLEŃ NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

TUKYSA 50 mg tabletki powlekane: EU/1/20/1526/001
TUKYSA 150 mg tabletki powlekane: EU/1/20/1526/002

9. DATA WYDANIA PIERWSZEGO POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU I DATA PRZEDŁUŻENIA POZWOLENIA

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 11 lutego 2021r.
Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 17 września 2025r.

**10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU
CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO**

Szczegółowe informacje o tym produkcie leczniczym są dostępne na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków <https://www.ema.europa.eu>.

ANEKS II

- A. WYTWÓRCY ODPOWIEDZIALNI ZA ZWOLNIENIE SERII**
- B. WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE
ZAOPATRZENIA I STOSOWANIA**
- C. INNE WARUNKI I WYMAGANIA DOTYCZĄCE
DOPUSZCZENIA DO OBROTU**
- D. WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE
BEZPIECZNEGO I SKUTECZNEGO STOSOWANIA
PRODUKTU LECZNICZEGO**

A. WYTWÓRCY ODPOWIEDZIALNI ZA ZWOLNIENIE SERII

Nazwa i adres wytwórców odpowiedzialnych za zwolnienie serii

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

lub

Corden Pharma GmbH
Otto-Hahn-Strasse 1
Plankstadt
Baden-Wuerttemberg
68723
Niemcy

Wydrukowana ulotka dla pacjenta musi zawierać nazwę i adres wytwórcy odpowiedzialnego za zwolnienie danej serii produktu leczniczego.

B. WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE ZAOPATRZENIA I STOSOWANIA

Produkt leczniczy wydawany na receptę do zastrzeżonego stosowania (patrz aneks I: Charakterystyka Produktu Leczniczego, punkt 4.2).

C. INNE WARUNKI I WYMAGANIA DOTYCZĄCE DOPUSZCZENIA DO OBROTU

- **Okresowe raporty o bezpieczeństwie stosowania (ang. Periodic safety update reports, PSURs)**

Wymagania do przedłożenia okresowych raportów o bezpieczeństwie stosowania tego produktu leczniczego są określone w wykazie unijnych dat referencyjnych (wykaz EURD), o którym mowa w art. 107c ust. 7 dyrektywy 2001/83/WE i jego kolejnych aktualizacjach ogłaszanych na europejskiej stronie internetowej dotyczącej leków.

D. WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE BEZPIECZNEGO I SKUTECZNEGO STOSOWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO

- **Plan zarządzania ryzykiem (ang. Risk Management Plan, RMP)**

Podmiot odpowiedzialny podejmie wymagane działania i interwencje z zakresu nadzoru nad bezpieczeństwem farmakoterapii wyszczególnione w RMP, przedstawionym w module 1.8.2 dokumentacji do pozwolenia na dopuszczenie do obrotu, i wszelkich jego kolejnych aktualizacjach.

Uaktualniony RMP należy przedstawiać:

- na żądanie Europejskiej Agencji Leków;
- w razie zmiany systemu zarządzania ryzykiem, zwłaszcza w wyniku uzyskania nowych informacji, które mogą istotnie wpłynąć na stosunek ryzyka do korzyści, lub w wyniku uzyskania istotnych informacji, dotyczących bezpieczeństwa stosowania produktu leczniczego lub odnoszących się do minimalizacji ryzyka.

ANEKS III

OZNAKOWANIE OPAKOWAŃ I ULOTKA DLA PACJENTA

A. OZNAKOWANIE OPAKOWAŃ

INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH
PUDEŁKO TEKSTUROWE

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

TUKYSA 50 mg tabletki powlekane
tukatynib

2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ

Każda tabletka powlekana zawiera 50 mg tukatynibu.

3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH

Zawiera sód i potas. Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.

4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA

Tabletki powlekane

88 tabletek powlekanych.

5. SPOSÓB I DROGA PODANIA

Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.
Podanie doustne.

6. OSTRZEŻENIE DOTYCZĄCE PRZECHOWYWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO W MIEJSCU NIEWIDOCZNYM I NIEDOSTĘPNYM DLA DZIECI

Lek przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE

8. TERMIN WAŻNOŚCI

Termin ważności (EXP)

9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA

Brak specjalnych zaleceń dotyczących przechowywania produktu leczniczego.

10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI WŁAŚCIWE

11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO

Pfizer Europe MA EEIG
Boulevard de la Plaine 17
1050 Bruxelles
Belgia

12. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/20/1526/001

13. NUMER SERII

Nr serii (Lot)

14. OGÓLNA KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI**15. INSTRUKCJA UŻYCIA****16. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE’A**

TUKYSA 50 mg

17. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – KOD 2D

Obejmuje kod 2D będący nośnikiem niepowtarzalnego identyfikatora.

18. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – DANE CZYTELNE DLA CZŁOWIEKA

PC
SN
NN

**MINIMUM INFORMACJI ZAMIESZCZANYCH NA BLISTRACH LUB
OPAKOWANIACH FOLIOWYCH**

BLISTER

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

TUKYSA 50 mg tabletki
tukatynib

2. NAZWA PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO

Pfizer Europe MA EEIG (jako logo podmiotu odpowiedzialnego)

3. TERMIN WAŻNOŚCI

EXP

4. NUMER SERII

Lot

5. INNE

INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH
PUDEŁKO TEKTUROWE

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

TUKYSA 150 mg tabletki powlekane
tukatynib

2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ

Każda tabletka powlekana zawiera 150 mg tukatynibu.

3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH

Zawiera sód i potas. Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.

4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA

Tabletki powlekane

84 tabletki powlekane.

5. SPOSÓB I DROGA PODANIA

Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.
Podanie doustne.

6. OSTRZEŻENIE DOTYCZĄCE PRZECHOWYWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO W MIEJSCU NIEWIDOCZNYM I NIEDOSTĘPNYM DLA DZIECI

Lek przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE

8. TERMIN WAŻNOŚCI

Termin ważności (EXP)

9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA

Brak specjalnych zaleceń dotyczących przechowywania produktu leczniczego.

10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI WŁAŚCIWE

11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO

Pfizer Europe MA EEIG
Boulevard de la Plaine 17
1050 Bruxelles
Belgia

12. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/20/1526/002

13. NUMER SERII

Nr serii (Lot)

14. OGÓLNA KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI**15. INSTRUKCJA UŻYCIA****16. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE’A**

TUKYSA 150 mg

17. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – KOD 2D

Obejmuje kod 2D będący nośnikiem niepowtarzalnego identyfikatora.

18. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – DANE CZYTELNE DLA CZŁOWIEKA

PC
SN
NN

**MINIMUM INFORMACJI ZAMIESZCZANYCH NA BLISTRACH LUB
OPAKOWANIACH FOLIOWYCH**

BLISTER

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

TUKYSA 150 mg tabletki
tukatynib

2. NAZWA PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO

Pfizer Europe MA EEIG (jako logo podmiotu odpowiedzialnego)

3. TERMIN WAŻNOŚCI

EXP

4. NUMER SERII

Lot

5. INNE

B. ULOTKA DLA PACJENTA

Ulotka dołączona do opakowania: informacja dla pacjenta

TUKYSA 50 mg tabletki powlekane TUKYSA 150 mg tabletki powlekane tukatynib

Należy uważnie zapoznać się z treścią ulotki przed zażyciem leku, ponieważ zawiera ona informacje ważne dla pacjenta.

- Należy zachować tę ulotkę, aby w razie potrzeby móc ją ponownie przeczytać.
- W razie jakichkolwiek wątpliwości należy zwrócić się do lekarza lub farmaceuty.
- Lek ten przepisano ściśle określonej osobie. Nie należy go przekazywać innym. Lek może zaszkodzić innej osobie, nawet jeśli objawy jej choroby są takie same.
- Jeśli u pacjenta wystąpią jakiegokolwiek objawy niepożądane, w tym wszelkie objawy niepożądane niewymienione w tej ulotce, należy powiedzieć o tym lekarzowi lub farmaceucie. Patrz punkt 4.

Spis treści ulotki

1. Co to jest lek TUKYSA i w jakim celu się go stosuje
2. Informacje ważne przed przyjęciem leku TUKYSA
3. Jak przyjmować lek TUKYSA
4. Możliwe działania niepożądane
5. Jak przechowywać lek TUKYSA
6. Zawartość opakowania i inne informacje

1. Co to jest lek TUKYSA i w jakim celu się go stosuje

Co to jest lek TUKYSA

Lek TUKYSA jest lekiem na raka piersi. Zawiera substancję czynną tukatynib i należy do grupy leków nazywanych inhibitorami kinazy białkowej, które zapobiegają wzrostowi niektórych komórek rakowych w organizmie.

W jakim celu stosuje się lek TUKYSA

Lek TUKYSA jest stosowany u dorosłych z rakiem piersi:

- u których występuje receptor (cel) na komórkach rakowych o nazwie receptor naskórkowego czynnika wzrostu 2 (HER2-dodatni rak piersi),
- który rozprzestrzenił się poza pierwotny guz lub do innych narządów, takich jak mózg, lub którego nie można usunąć chirurgicznie,
- którzy otrzymali określone, inne metody leczenia raka piersi w przeszłości.

Lek TUKYSA przyjmuje się z dwoma innymi lekami przeciwnowotworowymi, tj. z **trastuzumabem** i **kapecytabiną**. Dostępne są odrębne ulotki dla pacjentów dołączone do opakowań tych leków.

Należy zapytać lekarza, aby uzyskać informacje na ich temat.

Jak działa lek TUKYSA

Działanie leku TUKYSA polega na blokowaniu receptorów HER2 na komórkach rakowych. Receptory HER2 wytwarzają sygnały, które mogą przyczyniać się do wzrostu raka, a blokowanie ich może prowadzić do spowolnienia wzrostu komórek rakowych lub zatrzymania ich wzrostu, lub do ich całkowitego unicestwienia.

2. Informacje ważne przed przyjęciem leku TUKYSA

Kiedy nie przyjmować leku TUKYSA

- jeśli pacjent ma uczulenie na tukatynib lub którykolwiek z pozostałych składników tego leku (wymienionych w punkcie 6).

Ostrzeżenia i środki ostrożności

- Przed rozpoczęciem przyjmowania leku TUKYSA należy omówić to z lekarzem, jeśli u pacjenta występują problemy z wątrobą. W trakcie leczenia lekarz będzie przeprowadzał badania, aby sprawdzić, czy pacjent ma prawidłową czynność wątroby.
- Lek TUKYSA może spowodować ciężką biegunkę. W momencie wystąpienia pierwszych objawów biegunki (luźny stolec), oraz jeśli biegunka utrzymuje się z nudnościami i (lub) wymiotami, należy niezwłocznie powiedzieć o tym lekarzowi.
- Lek TUKYSA może wywierać szkodliwy wpływ na nienarodzone dziecko w przypadku przyjmowania go przez kobietę w ciąży. Jeśli pacjentka przypuszcza, że może być w ciąży lub gdy planuje mieć dziecko, powinna poradzić się lekarza przed zastosowaniem leku TUKYSA. Patrz punkt „Ciąża i karmienie piersią poniżej.”

Dzieci i młodzież

Leku TUKYSA nie należy stosować u dzieci w wieku poniżej 18 lat. Nie badano bezpieczeństwa stosowania leku TUKYSA ani jego skuteczności w tej grupie wiekowej.

Lek TUKYSA a inne leki

Należy powiedzieć lekarzowi lub farmaceucie o wszystkich lekach przyjmowanych przez pacjenta obecnie lub ostatnio, a także o lekach, które pacjent planuje przyjmować.

Niektóre leki mogą wpływać na działanie leku TUKYSA lub lek TUKYSA może wpływać na działanie niektórych leków. Do leków tych należą niektóre leki z poniższych grup:

- ziele dziurawca zwyczajnego – produkt ziołowy stosowany w leczeniu depresji,
- itraconazol, ketokonazol, worykonazol, pozakonazol – stosowane w leczeniu infekcji grzybiczych,
- ryfampicyna – stosowana w leczeniu infekcji bakteryjnych,
- darunawir, sakwinawir, typranawir – stosowane w leczeniu HIV,
- fenytoina, karbamazepina – stosowane w leczeniu padaczki lub bolesnej choroby twarzy o nazwie neuralgia nerwu trójdzielnego lub w celu kontrolowania ciężkich zaburzeń nastroju w sytuacjach, gdy inne leki są nieskuteczne,
- buspiron – stosowany w leczeniu niektórych zaburzeń zdrowia psychicznego,
- sirolimus, takrolimus – stosowane do kontrolowania odpowiedzi układu immunologicznego po przeszczepieniu,
- digoksyna – stosowana w leczeniu problemów z sercem,
- lomitapid, lowastatyna – stosowane w leczenie nieprawidłowego stężenia cholesterolu,
- alfentanil – stosowany w łagodzeniu bólu,
- awanafil, wardenafil – stosowane w leczeniu zaburzeń erekcji,
- daryfenacyna – stosowana w leczeniu nietrzymania moczu,
- midazolam, triazolam – stosowane w leczeniu drgawek, zaburzeń lękowych, ataków paniki, pobudzenia i bezsenności,
- repaglinid – stosowany w leczeniu cukrzycy typu 2,
- ebastyna – lek przeciwhistaminowy stosowany w leczeniu sezonowego i przetrwałego, alergicznego nieżyty nosa oraz zapalenia błony śluzowej nosa i spojówek,
- ewerolimus, ibrutynib – stosowane w leczeniu określonych rodzajów raka,
- naloksegol – stosowany w leczeniu zaparcia.

Ciąża i karmienie piersią

Lek TUKYSA może wywierać szkodliwy wpływ na nienarodzone dziecko w przypadku przyjmowania go przez kobietę w ciąży. Przed rozpoczęciem przyjmowania leku TUKYSA przez pacjentkę lekarz wykona test ciążowy.

- Jeśli pacjentka jest **w ciąży**, przypuszcza, że **może być w ciąży** lub gdy **planuje mieć dziecko**, **powinna poradzić się lekarza** przed zastosowaniem tego leku. Lekarz oceni potencjalne korzyści dla pacjentki w porównaniu z ryzykiem dla nienarodzonego dziecka.

- **Należy stosować skuteczną metodę antykoncepcji**, aby uniknąć zajścia w ciążę w trakcie przyjmowania leku TUKYSA i przez co najmniej 1 tydzień od przyjęcia ostatniej dawki.
- **Seksualnie aktywni mężczyźni z partnerkami, które mogą zajść w ciążę, powinni stosować skuteczną metodę antykoncepcji**, aby uniknąć ciąży w trakcie przyjmowania leku TUKYSA i przez co najmniej 1 tydzień od przyjęcia ostatniej dawki.
- Jeśli pacjentka **zajdzie w ciążę** w trakcie stosowania leku TUKYSA, powinna **poinformować o tym lekarza**. Lekarz oceni potencjalne korzyści dla pacjentki wynikające z dalszego stosowania leku i ryzyko dla nienarodzonego dziecka.

Nie wiadomo, czy lek TUKYSA przenika do mleka ludzkiego.

- Jeśli pacjentka **karmi piersią** lub **planuje karmić piersią**, powinna **poradzić się lekarza** przed zastosowaniem tego leku. Pacjentka nie powinna karmić piersią w trakcie stosowania leku TUKYSA i przez co najmniej 1 tydzień od przyjęcia ostatniej dawki. Należy porozmawiać z lekarzem na temat najlepszego sposobu żywienia dziecka w trakcie leczenia.

W razie jakichkolwiek wątpliwości **należy zwrócić się do lekarza lub farmaceuty** przed przyjęciem leku TUKYSA.

Prowadzenie pojazdów i obsługiwanie maszyn

Nie oczekuje się, aby lek TUKYSA wpływał na zdolność prowadzenia pojazdów lub obsługiwanie maszyn. Pacjenci są jednak odpowiedzialni za podjęcie decyzji, czy są w stanie prowadzić pojazdy silnikowe lub wykonywać zadania, które wymagają zwiększonej koncentracji.

Lek TUKYSA zawiera sód i potas

Lek zawiera 55,3 mg sodu (głównego składnika soli kuchennej) w każdych 300 mg. Odpowiada to 2,75% maksymalnej zalecanej dobowej dawki sodu w diecie u osób dorosłych.

Lek zawiera 60,6 mg potasu na dawkę 300 mg, co należy wziąć pod uwagę u pacjentów ze zmniejszoną czynnością nerek i u pacjentów kontrolujących zawartość potasu w diecie (dieta o małej zawartości potasu).

3. Jak przyjmować lek TUKYSA

Ten lek należy zawsze przyjmować zgodnie z zaleceniami lekarza lub farmaceuty. W razie wątpliwości należy zwrócić się do lekarza lub farmaceuty.

Dawka

Zalecana dawka to 300 mg (dwie 150 mg tabletki) przyjmowane doustnie dwa razy na dobę.

W razie wystąpienia działań niepożądanych lekarz może zmienić dawkę leku TUKYSA. Lekarz może przepisać 50 mg tabletki, aby umożliwić przyjęcie mniejszej dawki.

Sposób podawania

Lek TUKYSA można przyjmować z jedzeniem lub między posiłkami.

- Tabletki należy połykać w całości, jedną po drugiej. Tabletek nie należy żuć ani rozkruszać, aby zapewnić uwalnianie substancji czynnej w zamierzony sposób.
- Każdą dawkę należy przyjmować w 12-godzinnych odstępach o tej samej porze każdego dnia.
- Nie należy przyjmować dodatkowej dawki w razie wystąpienia wymiotów po przyjęciu leku TUKYSA i należy kontynuować leczenie, przyjmując kolejną ustaloną dawkę.

Podczas przyjmowania leku TUKYSA

- W zależności od występujących działań niepożądanych lekarz może zalecić zmniejszenie dawki lub tymczasowe przerwanie leczenia.
- W trakcie leczenia lekiem TUKYSA lekarz będzie również kontrolował czynność wątroby pacjenta.

Przyjęcie większej niż zalecana dawki leku TUKYSA

Należy niezwłocznie porozmawiać z lekarzem lub farmaceutą. Jeśli jest to możliwe, należy pokazać im opakowanie leku.

Pominięcie przyjęcia leku TUKYSA

Nie należy stosować dawki podwójnej w celu uzupełnienia pominiętej dawki. Należy jedynie przyjąć kolejną dawkę o ustalonej porze.

Przerwanie przyjmowania leku TUKYSA

Lek TUKYSA jest przeznaczony do długoterminowego leczenia i należy go przyjmować w sposób ciągły. **Nie należy przerywać przyjmowania leku TUKYSA** bez skonsultowania się z lekarzem.

4. Możliwe działania niepożądane

Jak każdy lek, lek ten może powodować działania niepożądane, chociaż nie u każdego one wystąpią. Podczas stosowania tego leku mogą wystąpić poniższe działania niepożądane.

Bardzo często (mogą wystąpić u więcej niż 1 na 10 osób):

- biegunka;
- nudności;
- wymioty;
- zmiany w jamie ustnej, stan zapalny jamy ustnej, owrzodzenie jamy ustnej;
- problemy z wątrobą, które mogą spowodować świąd, zażółcenie białkówki oczu i skóry, ciemne zabarwienie moczu i ból lub dyskomfort w prawej górnej części brzucha;
- wysypka;
- ból stawów;
- spadek masy ciała;
- krwawienie z nosa.

W razie wystąpienia jakichkolwiek działań niepożądanych **należy o tym poinformować lekarza lub farmaceutę**.

Zgłaszanie działań niepożądanych

Jeśli wystąpią jakiekolwiek objawy niepożądane, w tym wszelkie objawy niepożądane niewymienione w tej ulotce, należy powiedzieć o tym lekarzowi lub farmaceutce. Działania niepożądane można zgłaszać bezpośrednio do „krajowego systemu zgłaszania” wymienionego w [załączniku V](#). Dzięki zgłaszaniu działań niepożądanych można będzie zgromadzić więcej informacji na temat bezpieczeństwa stosowania leku.

5. Jak przechowywać lek TUKYSA

Lek należy przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

Nie stosować tego leku po upływie terminu ważności zamieszczonego na blistrze i pudełku. Termin ważności oznacza ostatni dzień podanego miesiąca.

Brak specjalnych zaleceń dotyczących przechowywania tego leku.

Leków nie należy wyrzucać do kanalizacji ani domowych pojemników na odpadki. Należy zapytać farmaceutę, jak usunąć leki, których się już nie używa. Takie postępowanie pomoże chronić środowisko.

6. Zawartość opakowania i inne informacje

Co zawiera lek TUKYSA

Substancją czynną leku jest tukatynib. Każda tabletka powlekana zawiera 50 mg lub 150 mg tukatynibu.

Pozostałe składniki to:

- Rdzeń tabletki: kopowidon, krospowidon, sodu chlorek, potasu chlorek, sodu wodorowęglan, krzemionka koloidalna bezwodna, magnezu stearynian, celuloza mikrokrystaliczna (patrz punkt 2 „Lek TUKYSA zawiera sód i potas”).
- Otoczką: poli(alkohol winylowy), tytanu dwutlenek, makrogol, talk, żelaza tlenek żółty.

Jak wygląda lek TUKYSA i co zawiera opakowanie

TUKYSA 50 mg tabletki powlekane (tabletki) są okrągłe, żółte z wytłoczonym oznakowaniem „TUC” po jednej stronie i „50” po drugiej stronie.

TUKYSA 150 mg tabletki powlekane (tabletki) są owalne, żółte z wytłoczonym oznakowaniem „TUC” po jednej stronie i „150” po drugiej stronie.

Lek TUKYSA jest dostarczany w blistrach z folii aluminiowej. Każde opakowanie zawiera:

TUKYSA 50 mg tabletki powlekane

- 88 tabletek (11 blisterów po 8 tabletek każdy).

TUKYSA 150 mg tabletki powlekane

- 84 tabletki (21 blisterów po 4 tabletki każdy).

Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

Podmiot odpowiedzialny

Pfizer Europe MA EEIG
Boulevard de la Plaine 17
1050 Bruxelles
Belgia

Wytwórca

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

lub

Corden Pharma GmbH
Otto-Hahn-Strasse 1
Plankstadt
Baden-Wuerttemberg
68723
Niemcy

W celu uzyskania bardziej szczegółowych informacji dotyczących tego leku należy zwrócić się do miejscowego przedstawiciela podmiotu odpowiedzialnego:

België/Belgique/Belgien
Luxembourg/Luxemburg
Pfizer NV/SA
Tél/Tel: +32 (0)2 554 62 11

Latvija
Pfizer Luxembourg SARL filiāle Latvijā
Tel: +371 670 35 775

България
Пфайзер Люксембург САРЛ, Клон България
Тел.: +359 2 970 4333

Lietuva
Pfizer Luxembourg SARL filialas Lietuvoje
Tel: +370 5 251 4000

Česká republika

Magyarország

Pfizer, spol. s r.o.
Tel: +420 283 004 111

Danmark

Pfizer ApS
Tlf: +45 44 20 11 00

Deutschland

PFIZER PHARMA GmbH
Tel: +49 (0)30 550055-51000

Eesti

Pfizer Luxembourg SARL Eesti filiaal
Tel: +372 666 7500

Ελλάδα

Pfizer Ελλάς A.E.
Τηλ: +30 210 6785800

ΓΕΝΕΣΙΣ ΦΑΡΜΑ A.E.

Τηλ: +30 210 87 71 500

España

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

France

Pfizer
Tél: +33 (0)1 58 07 34 40

Hrvatska

Pfizer Croatia d.o.o.
Tel: +385 1 3908 777

Ireland

Pfizer Healthcare Ireland Unlimited Company
Tel: 1800 633 363 (toll free)
+44 (0)1304 616161

Ísland

Icepharma hf.
Sími: +354 540 8000

Italia

Pfizer S.r.l.
Tel: +39 06 33 18 21

Κύπρος

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

Pfizer Kft.
Tel.: +36 1 488 37 00

Malta

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

Nederland

Pfizer bv
Tel: +31 (0)800 63 34 636

Norge

Pfizer AS
Tlf: +47 67 52 61 00

Österreich

Pfizer Corporation Austria Ges.m.b.H.
Tel: +43 (0)1 521 15-0

Polska

Pfizer Polska Sp. z o.o.
Tel.: +48 22 335 61 00

Portugal

Laboratórios Pfizer, Lda.
Tel: +351 21 423 5500

România

Pfizer Romania S.R.L.
Tel: +40 (0) 21 207 28 00

Slovenija

Pfizer Luxembourg SARL
Pfizer, podružnica za svetovanje s področja
farmacevtske dejavnosti, Ljubljana
Tel: +386 (0)1 52 11 400

Slovenská republika

Pfizer Luxembourg SARL, organizačná
zložka
Tel: +421 2 3355 5500

Suomi/Finland

Pfizer Oy
Puh/Tel: +358 (0)9 430 040

Sverige

Pfizer AB
Tel: +46 (0)8 550 520 00

Data ostatniej aktualizacji ulotki:

Szczegółowe informacje o tym leku znajdują się na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków
<https://www.ema.europa.eu>.